



**REGIONE  
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE PERSONE  
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA  
TERRITORIALE E PREVENZIONE**

Ufficio Politiche del Farmaco e  
dell'Emergenza/Urgenza

AOO\_152/876 del 23.01.2014

PROTOCOLLO USCITA

Trasmissione a mezzo fax e  
posta elettronica ai sensi  
dell'art.47 del D. Lgs n. 82/2005

Direttori Generali delle AA. SS.LL. e AA.OO.  
Rappresentanti legali IRCCS e E.E.  
(e per il loro tramite alle U.O. interessate)

Agli Ordini dei Medici delle Province  
di BA, BT, BR, FG, LE, TA

Ai Rappresentanti delle  
Organizzazioni sindacali MMG e PLS

Direttore Generale AReS

Ufficio PHT – AreS

RIP Edotto

RTI Svinservice Spa - Almaviva Spa-  
Consis S. Cons. a.r.l.

Innovapuglia S.p.A.

LORO SEDI

**Oggetto: Notifica della deliberazione giunta n.2580 del 30.12.2013.**

Si trasmette, in allegato, con valore di notifica, per i provvedimenti di competenza, la DGR n. 2580 del 30.12.2013, avente ad oggetto: "Revoca D.G.R. nn. 1111 del 19.05.2011 e n.1228 del 31.05.2011 . Approvazione Percorso Diagnostico Terapeutico per la diagnosi e la terapia di ASMA e BPCO (PDT).".

Cordialmente,

P.O. Ufficio Politiche del Farmaco  
Emergenza / Urgenza  
Dott.ssa Maria Cristina Carbonara

Il Dirigente di Ufficio  
Dott.ssa Mariangela Lomastro

[www.regione.puglia.it](http://www.regione.puglia.it)

**Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza / Urgenza**

Via Gentile, 52 - 70126 Bari - Tel: 080 5403022 - Fax: 080 5409522

mail: mc.carbonara@regione.puglia.it - pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it



POLITICHE REGIONALI  
LE PERSONE E LE PARI OPPORTUNITA'  
ASSESSORATO ALLI AFFARI DELLA SALUTE  
Ufficio Programmazione Assistenza Territoriale e P  
n. AOOD152 / Data 14/12/14 n. 0565  
assegnato all'Ufficio.....  
Il Dirigente del Servizio.....  
Ai sensi dell'art. 5 L. 241/97 e s.m.i.  
assegnato a.....  
Il Dirigente dell'.....

# REGIONE PUGLIA

## Deliberazione della Giunta Regionale

N. **2580** del 30/12/2013 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: ATP/DEL/2013/00084

**OGGETTO:** Revoca D.G.R. nn. 1111 del 19.05.2011 e n.1228 del 31.05.2011 .  
Approvazione Percorso Diagnostico Terapeutico per la diagnosi e la terapia di ASMA e  
BPCO (PDT).

L'anno 2013 addì 30 del mese di Dicembre, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:	Sono assenti:
<b>Presidente</b> Nichi Vendola	<b>Assessore</b> Alba Sasso
<b>V.Presidente</b> Angela Barbanente	
<b>Assessore</b> Loredana Capone	
<b>Assessore</b> Leo Caroli	
<b>Assessore</b> Leonardo Di Gioia	
<b>Assessore</b> Elena Gentile	
<b>Assessore</b> Giovanni Giannini	
<b>Assessore</b> Silvia Godelli	
<b>Assessore</b> Guglielmo Minervini	
<b>Assessore</b> Fabrizio Nardoni	
<b>Assessore</b> Lorenzo Nicastro	

Assiste alla seduta il Segretario redigente: Avv. Davide F. Pellegrino





L'Assessore al Welfare riferisce, sulla base dell'istruttoria espletata dal funzionario P.O. e dal funzionario A.P. dell' Ufficio Politiche del Farmaco e della Emergenza Urgenza, confermata dal Dirigente dello stesso Ufficio e dal Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione, quanto segue:

la Giunta Regionale con deliberazione del 19.05.2011 n. 1111 ha approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico per la cura e la diagnosi delle ASMA e BPCO, con successivo provvedimento n. 1228/2011 sono state apportate delle integrazioni a tale PDT.

L'adozione di detti provvedimenti è scaturita:

- da una valutazione della spesa farmaceutica dei farmaci del sistema respiratorio significativamente più elevata rispetto alla media nazionale che nel 2009 ha fatto registrare un disallineamento della Puglia nei confronti del dato nazionale del 19%;
- dalle azioni da adottare in sintonia con quanto stabilito con L.R. n.23 del 19 settembre 2008 "Piano Regionale di Salute 2008 - 2010";
- dal limite da porre a carico del SSN pari al 13% della spesa sanitaria per quanto riguarda la spesa farmaceutica territoriale limite non rispettato dalla Regione Puglia.

I dati di spesa farmaceutica convenzionata pro capite per ATC-R (farmaci respiratori) evidenziano nel 2012 (dati OSMED) per la Regione Puglia un valore pari a 20,7 euro, superiore al dato medio nazionale di 17,8 euro e in linea con quello del Sud e Isole pari a 20,6. Inoltre, la distribuzione regionale per la classe ATC-R delle DDD/1000 abitanti die in regime di assistenza convenzionata nel 2012 (dati OSMED) evidenzia un valore di 59,5 superiore al dato medio nazionale di 48,3 e in linea con quello del Sud e Isole di 58,6.

Dall'analisi dei dati di spesa su riportati risulta che gli obiettivi prefissati con il PDT con particolare riferimento alla Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), di cui alla DGR n.1111/2011 non sono stati completamente raggiunti, anche in ragione del fatto che si sono registrate sia delle aree di inappropriata diagnostica e prescrittiva e sia una scarsa attenzione alla prevenzione e al trattamento delle riacutizzazioni. Inoltre, altro elemento da tenere in debita considerazione è il tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica territoriale a carico del SSN che con la legge n.135 del 07.08.2012, di conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 (spending review), all'art. 15 comma 3





è stato rideterminato nella misura dell'11,35% e il tetto di spesa ospedaliera è stato rideterminato nella misura del 3,5 per cento.

Pertanto, visto il Percorso Diagnostico Terapeutico per la diagnosi e la terapia di BPCO elaborato da AREs Puglia e dei nuovi percorsi proposti da AIPO Puglia, SIMeR Puglia, SIMG Puglia, condiviso dalla Commissione per l'Appropriatezza Prescrittiva, nella riunione del 15 ottobre 2013, al fine di perseguire gli obiettivi di contenimento della spesa farmaceutica

per farmaci respiratori, garantire: una maggiore aderenza alle Linee guida nazionali ed internazionali validate, una appropriatezza di ricovero e trattamento, e una semplificazione degli atti amministrativi si propone:

- a) di revocare il provvedimento di Giunta regionale n. 1111/2011 e successiva modificazione n.1228/2011, anche per la parte relativa all'ASMA che sarà, comunque riportata integralmente con il nuovo PDT della BPCO
- b) approvare il nuovo Percorso Diagnostico Terapeutico per la diagnosi e la terapia di BPCO e ASMA (PDT) di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale al presente provvedimento.

**COPERTURA FINANZIARIA** Ai sensi della L.R. n.28/01 e successive modificazioni ed integrazioni.

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia di entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. "a) e d)" della Legge regionale n.7/1997.

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale:





**REGIONE  
PUGLIA**

LA GIUNTA

udita la relazione e la conseguente proposta dell' Assessore proponente;  
viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento dal funzionario istruttore,  
dalla Dirigente dell'Ufficio e dalla Dirigente del Servizio;  
a voti unanimi espressi nei termini di legge:

DELIBERA

Per i motivi riportati in narrativa, che qui si intendono integralmente riportati:

di revocare il provvedimento di Giunta regionale n. 1111/2011 "percorsi per la diagnosi e la cura delle bronco-pneumopatie croniche ostruttive e l'asma" e successiva modificazione n.1228/2011";

di recepire il "Percorso Diagnostico Terapeutico sia per la cura e la diagnosi delle BPCO che ASMA, di cui all'allegato "A" parte integrante e sostanziale del presente atto

di disporre che i Servizi farmaceutici delle ASL , congiuntamente all'Ufficio Aziendale di cure primarie, dovranno vigilare sull'effettiva applicazione di tale Percorso Diagnostico Terapeutico evidenziando eventuali criticità prescrittive e organizzative, da trasmettere all'Ufficio Politiche del farmaco

di prevedere che, il Percorso Diagnostico Terapeutico, di cui all'allegato "A", parte integrante e sostanziale del presente atto, deve essere sottoposto a verifica periodica da parte della Commissione Regionale per l'Appropriatezza Prescrittiva;

di disporre la notifica del presente provvedimento, a cura del servizio PATP alle Aziende ASL ed Aziende Ospedaliere di tutto il territorio regionale, nonché alle Unità Operative interessate;





**REGIONE  
PUGLIA**



di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP ai sensi della L.R. n. 13/94.

**Il Segretario della Giunta**

*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_

**Il Presidente della Giunta**

*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento dagli stessi predisposto ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Responsabile P.O. (Maria Cristina Carbonara)

Il Responsabile AP (Pietro Leoci)

Il Dirigente di Ufficio (Mariangela Lomastro)

Il Dirigente del Servizio (Giovanna Labate)

*[Handwritten signatures]*  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Il sottoscritto direttore di area non ravvisa la necessità di esprimere sulla proposta di delibera osservazioni ai sensi del combinato disposto degli artt. 15 e 16 del DPGR n. 161/2008.

Il Direttore d'Area Politiche per la Promozione  
della Salute, delle Persone e delle Pari Opportunità  
(Vincenzo Pomo)

*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_  
*[Handwritten signature]*  
\_\_\_\_\_

L'Assessore proponente  
(Elena Gentile)

*[Faint handwritten text]*





**REGIONE  
PUGLIA**

**AREA POLITICHE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE PERSONE  
E DELLE PARI OPPORTUNITÀ**

**SERVIZIO PROGRAMMAZIONE ASSISTENZA  
TERRITORIALE E PREVENZIONE**



## PROPOSTA DI DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

IL PRESENTE ALLEGATO SI COMPONE COMPLESSIVAMENTE DI N. 67 (SESSANTASETTE)  
PAGINE COMPRESA LA PRESENTE COME NEL DETTAGLIO SPECIFICATO:

ALLEGATO A: TOTALE PAGINE 67 (SESSANTASETTE)

Il Dirigente del Servizio  
Dr.ssa Giovanna Labate



ALLEGATO A

**Percorso Diagnostico Terapeutico per la diagnosi e la terapia di  
ASMA e BPCO**





## LEGENDA

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ATC-R: Anatomical Therapeutic Chemical - Respiratory

BMI: Indice di massa corporea

BODE: Acronimo ( B: indice di massa corporea O: obstruction D: dispnea E: exercise )

BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva

CAT: COPD Assessment Test

CVF: Capacità vitale forzata

DDD: Dose giornaliera di farmaco

DPI: Dry Powder Inhalers

mMRC: modified M

CSI: Corticosteroidi inalatori

FCV: Capacità Vitale Forzata

FeNO: Ossido Nitrico Esalato Frazionato

IC: Capacità Inspiratoria

LABA: Beta-2-stimolanti a lunga durata di azione

LAMA: Anticolinergici a lunga durata di azione

MDI: Metered Dose Inhalers

MMG: Medico di medicina generale

NPPV: Ventilazione a pressione positiva non invasiva

OSMED: Osservatorio sull'impiego dei medicinali

PDE4: Fosfodiesterasi-4

PaCO<sub>2</sub>: Pressione parziale di anidride carbonica

PaO<sub>2</sub>: Pressione parziale di ossigeno

PDT: Percorso diagnostico terapeutico

SABA: Beta-2-stimolanti a breve durata di azione

SAMA: Anticolinergici a breve durata di azione

SMI: Smart Mist Inhaler

TLC: Capacità Polmonare Totale

VEMS: Volume Espiratorio Massimo al Secondo

VMD: Ventilazione Meccanica Domiciliare

VMI: Ventilazione Meccanica Invasiva

VMNI: Ventilazione Meccanica Non Invasiva



I farmaci respiratori ATC-R trovano indicazione nelle malattie broncostruttive croniche, rappresentate principalmente da broncopneumopatia cronica ostruttiva ( BPCO ) e ASMA.

Insieme all'ossigenoterapia, alla terapia riabilitativa respiratoria, alle misure di prevenzione e disassuefazione dal fumo di sigaretta, all'immunoterapia specifica ( asma allergico ), agli antimicrobici ( riacutizzazioni infettive ), i farmaci respiratori costituiscono i cardini del trattamento in questo tipo di patologia.

La spesa sanitaria, sia in termini di costo diretti ( farmaceutica e ricoveri ) che indiretti ( giornate lavorative, care givers ) è elevata.

Le aree di possibile inappropriata prescrizione sono insite nei seguenti ambiti:

- 1) mancata adesione a Linee guida nazionali ed internazionali validate
- 2) assenza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi localmente
- 3) ricorso inappropriato al ricovero
- 4) scarsa attenzione alla prevenzione e al trattamento delle riacutizzazioni

#### **I PARTE: ANALISI DELLA SPESA FARMACEUTICA**

I dati OSMED 2012 relativi ai primi nove mesi dell'anno evidenziano quanto segue:

- 1) Salmeterolo in associazione, tiotropio e formoterolo in associazione sono i primi tre principi attivi appartenenti alla categoria dei farmaci del sistema respiratorio compresi tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata (tavola 9). Nessun principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci risulta compreso tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto e dei medicinali consumati in ambito ospedaliero.



**Tavola 9. Primi trenta principi attivi per spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2008-2012**

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	%	Rango 2012	Rango 2011	Rango 2010	Rango 2009	Rango 2008
C	Rosuvastatina	4,04	2,8	1	2	2	4	5
R	Salmeterolo, associazioni	3,52	2,5	2	3	3	2	3
A	Lansoprazolo	3,30	2,3	3	4	4	3	2
C	Atorvastatina	3,25	2,3	4	1	1	1	1
A	Pantoprazolo	2,85	2,0	5	7	10	12	21
C	Omega-3-triglicendi	2,68	1,9	6	6	7	8	10
A	Omeprazolo	2,40	1,7	7	8	8	7	13
J	Amoxicillina e ac. clavulanico	2,10	1,5	8	9	11	10	7
R	Tiotropio	2,07	1,5	9	11	13	15	15
R	Formoterolo, associazioni	2,02	1,4	10	11	5	13	18
B	Enoxaparina	2,02	1,4	11	12	17	24	36
C	Irbesartan e diuretici	2,00	1,4	12	10	9	9	8
C	Simvastatina e ezetimibe	1,74	1,2	13	15	18	23	35
N	Escitalopram	1,73	1,2	14	16	20	19	24
A	Esomeprazolo	1,64	1,2	15	14	5	5	4
C	Olmesartan	1,63	1,1	16	19	22	29	33
C	Ramipril	1,46	1,0	17	22	23	21	18
C	Irbesartan	1,43	1,0	18	20	19	17	19
N	Levetiracetam	1,40	1,0	19	29	36	56	72
C	Simvastatina	1,40	1,0	20	18	16	14	12
G	Dutasteride	1,38	1,0	21	30	38	49	66
C	Olmesartan e diuretici	1,37	1,0	22	27	34	66	98
C	Telmisartan	1,35	0,9	23	24	25	30	38
N	Pregabalin	1,30	0,9	24	28	37	51	73
B	Acido acetilsalicilico	1,27	0,9	25	45	50	55	59
N	Duloxetina	1,22	0,9	26	30	33	41	55
C	Amlodipina	1,21	0,8	27	21	15	11	9
V	Ossigeno	1,18	0,8	28	23	89	0	0
C	Valsartan e diuretici	1,16	0,8	29	5	6	6	6
S	Timololo, associazioni	1,14	0,8	30	24	27	36	44
<b>Totale</b>		<b>57,26</b>	<b>40,1</b>					
<b>Totale spesa SSN</b>		<b>142,61</b>	<b>100,0</b>					

2) I dati della spesa farmaceutica convenzionata pro capite per ATC-R ( farmaci respiratori ) per l'anno 2009 ( dati OSMED ) evidenziavano per la Regione Puglia un valore pari a 22,8 euro, superiore al dato medio nazionale di 18,0 e in linea con quello del Sud e Isole pari a 21,5.

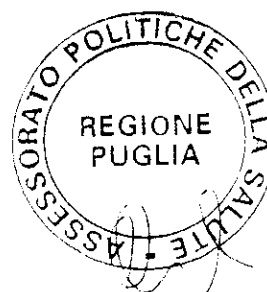


Tavola B.18

Distribuzione regionale per I livello ATC della spesa lorda territoriale<sup>^</sup> pro capite 2009  
per i farmaci di classe A-SSN (popolazione pesata)

	C	A	N	J	R	B	M	L	G	H	S	D	V	P	Totale
Piemonte	71,9	31,8	26,6	15,5	15,5	9,7	7,0	8,7	7,5	2,9	3,8	0,8	0,0	0,2	202,0
Val d'Aosta	70,1	26,2	20,5	14,0	19,9	3,4	7,0	6,1	6,7	3,3	4,0	0,7	0,0	0,2	182,0
Lombardia	71,1	27,2	22,6	14,1	15,5	11,8	6,2	11,6	8,1	5,1	2,9	0,8	0,6	0,2	197,6
Bolzano	55,7	18,3	21,3	9,9	12,7	6,0	6,9	5,9	5,9	2,7	2,2	0,6	0,0	0,2	148,5
Trento	64,0	23,6	18,8	13,1	16,0	7,5	6,0	5,5	5,8	2,4	2,5	0,8	0,0	0,2	166,2
Veneto	74,0	29,0	20,4	13,3	14,8	8,4	8,5	7,4	6,4	2,6	3,2	0,8	0,1	0,3	189,1
Friuli VG	75,9	28,8	19,9	12,2	13,7	7,4	7,2	7,0	6,5	2,2	3,7	0,9	0,1	0,3	185,8
Liguria	78,7	29,1	24,2	15,4	17,9	5,1	8,7	6,3	7,1	2,3	4,0	0,9	0,0	0,1	199,9
E. Romagna	75,7	26,1	19,6	14,2	15,4	5,6	7,5	1,6	6,7	2,1	3,7	0,8	0,0	0,2	179,3
Toscana	68,2	25,5	21,1	16,9	16,0	4,5	7,6	0,4	6,5	2,9	4,3	0,8	0,0	0,2	174,8
Umbria	73,8	27,8	20,2	17,6	15,7	5,9	6,8	3,0	6,8	2,5	4,1	0,8	0,0	0,2	185,3
Marche	77,7	27,4	21,3	19,7	15,7	4,5	8,1	6,8	7,7	2,6	5,0	0,7	0,0	0,2	197,4
Lazio	87,9	35,9	24,9	23,0	21,1	13,1	12,2	12,6	7,4	4,3	4,2	1,1	0,2	0,2	248,2
Abruzzo	75,7	34,1	31,8	22,1	17,5	7,7	11,3	7,6	6,5	3,2	4,6	1,1	0,5	0,1	223,7
Molise	79,7	30,2	22,3	24,3	16,1	11,9	11,8	8,9	6,4	5,7	3,0	1,1	0,3	0,1	222,1
Campania	86,8	32,7	20,7	31,3	22,5	14,3	10,5	8,3	7,0	3,6	3,4	1,2	0,2	0,1	242,6
Puglia	89,2	36,4	22,5	29,6	22,8	19,1	13,8	7,6	7,1	4,3	3,4	1,1	0,9	0,1	257,8
Basilicata	77,9	34,3	19,1	22,4	20,4	9,7	12,1	6,5	6,8	3,7	3,3	1,3	0,1	0,1	217,7
Calabria	87,7	41,3	27,7	28,2	18,9	24,1	12,3	13,9	8,7	6,8	3,4	1,2	0,9	0,1	275,1
Sicilia	87,1	45,7	25,1	30,0	22,3	13,1	14,4	8,1	7,2	4,6	2,9	1,1	0,4	0,2	262,1
Sardegna	84,2	33,4	25,3	19,4	21,3	8,0	12,6	7,6	7,5	4,6	3,4	1,1	0,1	0,2	228,6
<b>Italia</b>	<b>78,4</b>	<b>31,8</b>	<b>22,9</b>	<b>20,0</b>	<b>18,0</b>	<b>10,8</b>	<b>9,5</b>	<b>8,0</b>	<b>7,2</b>	<b>3,7</b>	<b>3,5</b>	<b>0,9</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>215,3</b>
Nord	72,8	28,1	22,3	14,1	15,4	9,0	7,1	8,0	7,3	3,4	3,3	0,8	0,2	0,2	192,0
Centro	79,0	30,7	22,8	20,2	18,3	8,6	9,7	7,1	7,1	3,5	4,3	0,9	0,1	0,2	212,5
Sud e Isole	86,1	37,6	23,9	28,3	21,5	14,8	12,6	8,5	7,2	4,4	3,4	1,1	0,4	0,1	250,0

I dati della spesa farmaceutica convenzionata pro capite per ATC-R ( farmaci respiratori ) evidenziano nel 2012 ( dati OSMED ) per la regione Puglia un valore pari a 20,7 euro, superiore al dato medio nazionale di 17,8 e in linea con quello del Sud e Isole pari a 20,6



**Tabella 7.1.10.** Distribuzione regionale per I livello ATC della spesa lorda in regime di assistenza convenzionata pro capite 2012 per i farmaci di classe A-SSN (popolazione pesata)

	C	A	N	R	J	B	M	G	L	H	S	V	D	P	Totale
Piemonte	58,3	27,3	24,9	15,8	11,3	8,0	6,5	6,4	3,7	3,0	3,8	0,2	0,9	0,2	170,3
Valle d'Aosta	54,1	24,1	23,5	20,8	9,9	4,2	7,3	6,9	3,9	5,2	3,8	3,4	0,7	0,2	167,9
Lombardia	59,7	28,4	25,3	16,7	11,4	11,4	6,0	7,4	8,0	5,5	3,0	1,2	0,9	0,3	185,1
P.A. Bolzano	45,3	16,5	24,9	13,3	7,4	4,3	5,8	5,6	3,4	3,0	2,1	0,1	0,6	0,2	132,5
P.A. Trento	51,9	23,0	21,4	16,0	9,8	9,9	5,7	5,8	3,3	2,8	2,6	0,5	0,9	0,2	153,9
Veneto	60,3	28,0	22	14,8	9,6	9,0	7,2	6,1	4,0	2,7	3,2	0,5	0,9	0,3	168,6
Friuli V.G.	61,3	28,4	23,2	14,1	8,7	9,0	7,0	6,0	5,3	2,8	3,9	0,5	1,0	0,3	171,4
Liguria	59,0	27,8	24,7	16,7	10,3	4,1	7,1	6,6	3,1	2,5	3,7	0,3	0,8	0,1	166,8
Emilia R.	57,0	24,3	20,5	14,7	9,8	5,5	6,2	6,5	1,2	2,3	4,1	0,3	0,9	0,2	153,3
Toscana	53,3	24,6	20,3	15,9	12,2	4,4	6,7	6,2	0,4	3,1	4,3	1,0	0,9	0,2	153,4
Umbria	61,0	29,3	23,8	15,6	13,6	4,1	6,4	7,2	2,9	3,2	4,0	0,0	0,9	0,3	172,3
Marche	63,9	26,8	23,4	15,7	14,6	4,2	7,5	7,6	3,7	3,1	4,9	0,2	0,8	0,2	176,5
Lazio	73,4	35,7	25,6	21,3	18,0	12,1	11,4	7,2	4,3	4,7	4,1	1,1	1,0	0,2	220,1
Abruzzo	60,9	35,4	33,6	15,8	15,9	9,5	9,3	6,2	5,1	4,4	4,5	4,6	1,0	0,1	206,5
Molise	66,7	28,8	21,6	15,1	16,8	6,7	9,0	5,8	4,2	3,4	2,9	8,1	1,0	0,1	190,3
Campania	72,4	36,6	22,6	22,5	25,0	14,4	9,3	6,6	5,2	3,5	3,3	8,4	1,3	0,1	231,2
Puglia	73,1	35,9	23,5	20,7	21,0	12,6	12,3	6,5	4,5	4,6	3,2	1,2	1,0	0,1	220,3
Basilicata	62,0	30,7	20,1	19,1	15,4	4,6	9,7	6,3	3,8	3,5	3,4	0,5	1,1	0,1	180,3
Calabria	73,2	38,5	23,3	18,6	21,2	15,4	11,5	6,8	4,6	4,1	3,6	1,0	1,2	0,1	223,0
Sicilia	74,6	52,1	25,8	20,6	21,3	14,7	13,1	6,8	4,1	4,3	3,1	3,5	1,1	0,2	245,2
Sardegna	72,7	41,1	30,6	22,1	14,9	11,5	12,2	7,9	6,0	5,4	3,4	0,3	1,2	0,2	229,4
<b>Italia</b>	<b>64,2</b>	<b>32,1</b>	<b>24,0</b>	<b>17,8</b>	<b>14,9</b>	<b>10,0</b>	<b>8,5</b>	<b>6,7</b>	<b>4,4</b>	<b>3,9</b>	<b>3,6</b>	<b>1,8</b>	<b>1,0</b>	<b>0,2</b>	<b>193,0</b>
Nord	58,7	27,1	23,6	15,7	10,5	8,7	6,4	6,7	4,8	3,7	3,4	0,7	0,9	0,2	171,2
Centro	64,5	30,3	23,4	18,3	15,3	7,8	8,9	6,9	2,8	3,8	4,2	0,8	0,9	0,2	188,2
Sud e Isole	72,0	40,4	25,0	20,6	21,0	13,2	11,3	6,7	4,7	4,2	3,4	3,9	1,1	0,1	227,6

- 3) La distribuzione regionale per la classe ATC-R delle DDD/1000 abitanti die in regime di assistenza convenzionata nel 2009 ( dati OSMED ) evidenziavano un valore di 66,4 - superiore al dato medio nazionale di 50,5 e superiore con quello del Sud e Isole di 63,4.

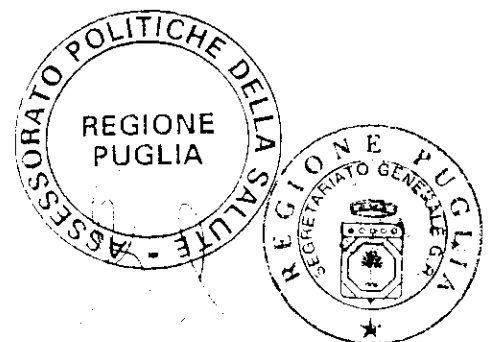


**Tavola B.19**  
*Distribuzione regionale per I livello ATC delle DDD/1000 abitanti die territoriali<sup>^</sup> 2009  
per i farmaci di classe A-SSN (popolazione pesata)*

	C	A	N	J	R	B	M	L	G	H	S	D	V	P	Totale
Piemonte	412,4	114,3	59,8	19,8	38,8	80,7	35,4	5,6	41,9	26,0	18,8	2,9	0,0	0,7	856,9
Val d'Aosta	415,2	107,0	52,0	19,1	46,6	80,6	38,7	4,0	45,3	29,6	17,7	2,6	0,0	0,7	859,2
Lombardia	411,7	103,2	50,5	19,5	41,2	78,5	27,3	6,2	36,9	23,4	13,7	2,6	0,2	0,8	815,6
Bolzano	312,3	72,8	57,8	13,8	32,9	68,2	30,3	3,8	41,9	29,5	11,1	2,6	0,0	0,7	677,8
Trento	381,9	93,8	51,7	19,5	42,3	86,6	29,9	3,7	36,3	29,2	12,3	2,8	0,0	0,8	790,8
Veneto	439,2	110,7	50,1	18,9	39,0	82,8	35,1	4,9	36,4	27,4	15,2	3,3	0,0	1,0	864,0
Friuli VG	443,4	106,6	47,1	16,7	38,0	90,5	36,3	4,6	37,7	27,5	18,8	3,6	0,0	1,1	872,0
Liguria	419,1	122,0	68,4	18,5	48,5	78,6	36,9	4,0	41,2	28,7	19,8	3,4	0,0	0,4	889,7
E. Romagna	446,2	106,3	57,4	20,8	43,9	94,0	35,5	1,8	41,7	34,8	20,3	3,0	0,0	0,7	906,7
Toscana	417,8	108,0	73,4	23,1	43,3	91,0	38,6	0,3	39,8	38,0	22,5	4,4	0,0	0,9	901,0
Umbria	491,0	108,9	59,4	26,6	45,2	88,7	36,6	2,4	40,0	35,8	20,9	3,4	0,0	0,9	959,8
Marche	434,9	105,4	57,2	25,0	39,6	90,5	39,8	4,5	43,3	33,7	25,5	3,0	0,0	0,7	903,1
Lazio	466,1	142,8	55,5	28,3	61,2	88,7	53,5	4,8	43,1	39,0	21,1	4,9	0,1	0,7	1009,6
Abruzzo	418,4	125,6	61,9	27,3	47,9	96,0	51,9	4,1	37,9	32,8	23,8	4,7	0,2	0,5	932,9
Molise	427,6	122,3	51,2	28,6	42,6	95,7	52,0	5,0	33,7	38,9	14,8	4,4	0,1	0,5	917,4
Campania	469,8	132,1	48,3	39,0	70,7	101,5	53,9	4,4	39,4	39,3	16,5	5,8	0,1	0,6	1021,4
Puglia	470,1	149,4	50,8	34,5	66,4	99,8	69,6	4,3	40,5	35,6	17,6	4,8	0,2	0,4	1044,1
Basilicata	425,5	135,8	49,1	30,5	59,9	96,3	57,9	3,5	40,1	40,8	17,5	6,7	0,0	0,7	964,4
Calabria	456,7	155,8	56,6	33,0	52,5	97,3	59,4	6,6	40,3	36,6	16,1	5,0	0,3	0,6	1016,7
Sicilia	464,0	182,7	53,2	33,5	65,5	75,9	60,3	4,3	42,2	32,3	14,0	5,1	0,1	0,8	1034,0
Sardegna	423,5	137,5	64,7	22,8	58,0	90,0	58,4	4,5	53,3	39,0	17,3	4,2	0,1	0,9	974,1
<b>Italia</b>	<b>439,1</b>	<b>124,9</b>	<b>55,4</b>	<b>25,4</b>	<b>50,5</b>	<b>87,5</b>	<b>44,0</b>	<b>4,4</b>	<b>40,3</b>	<b>32,3</b>	<b>17,7</b>	<b>4,0</b>	<b>0,1</b>	<b>0,7</b>	<b>926,2</b>
Nord	422,0	107,6	54,3	19,4	41,1	82,7	32,5	4,8	38,8	27,2	16,4	2,9	0,1	0,8	850,5
Centro	448,1	123,7	61,8	26,0	51,2	89,7	45,5	3,1	41,8	37,7	22,1	4,4	0,1	0,8	955,9
Sud e Isole	457,8	150,0	53,2	33,6	63,4	93,0	59,4	4,5	41,4	36,2	16,6	5,2	0,1	0,6	1015,0

I dati OSMED 2011 facevano invece registrare per la Puglia un valore pari a 61,9 ( nazionale 48,9 )

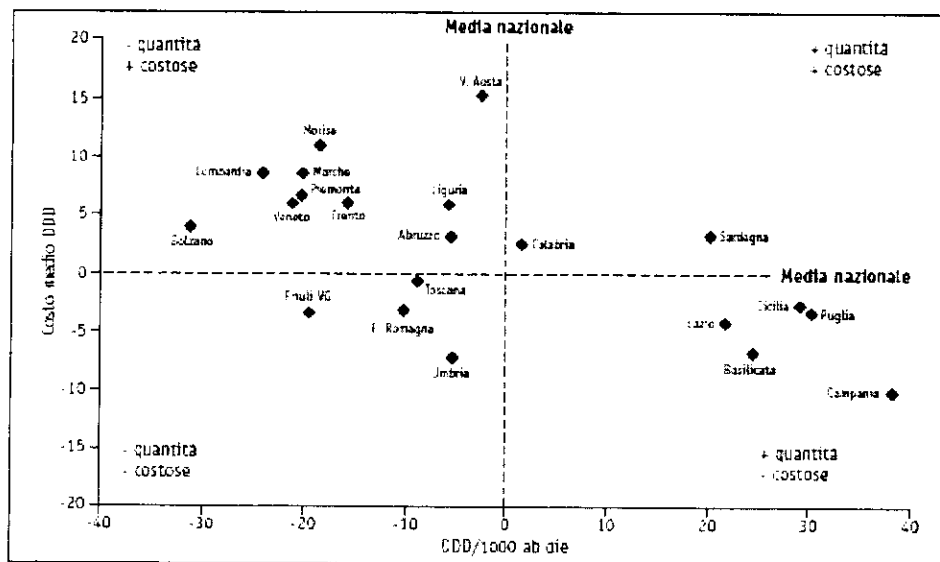
La distribuzione regionale per la classe ATC-R delle DDD/1000 abitanti die in regime di assistenza convenzionata nel 2012 ( dati OSMED ) evidenzia un valore di 59,5 superiore al dato medio nazionale di 48,3 e in linea con quello del Sud e Isole di 58,6.



**Tabella 7.1.11.** Distribuzione regionale per I livello ATC delle DDD/1000 abitanti die in regime di assistenza convenzionata 2012 per i farmaci di classe A-SSN (popolazione pesata)

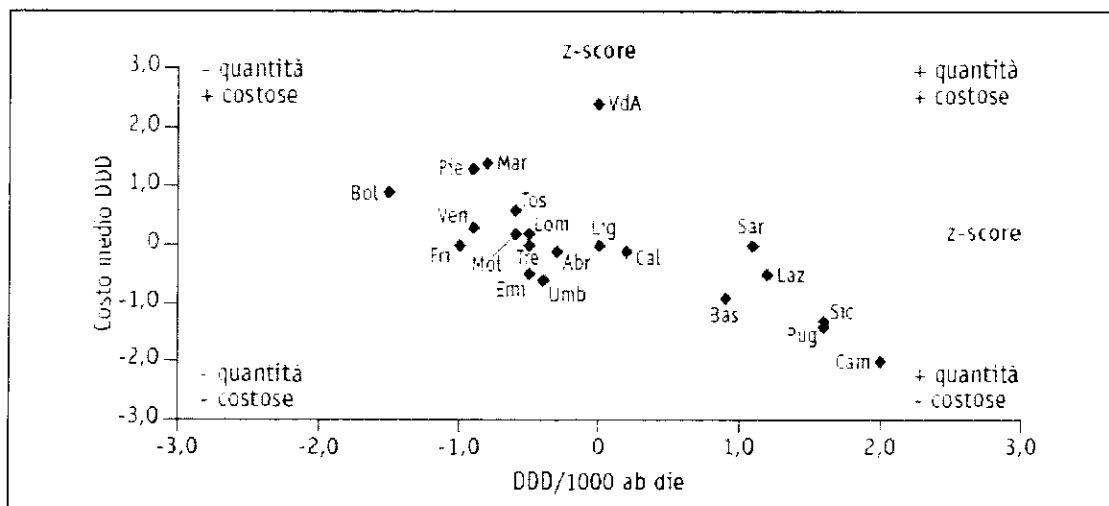
	C	A	N	R	J	B	M	G	L	H	S	V	D	P	Totale
Piemonte	432,2	133,8	63,5	38,9	18,2	89,7	35,5	43,7	4,6	29,2	21,6	0,0	3,2	0,7	914,9
Valle d'Aosta	409,6	125,5	55,8	47,7	17,9	90,7	40,9	47,1	4,2	33,8	19,5	0,1	2,6	0,7	896,1
Lombardia	444,4	126,1	56,9	43,3	19,0	92,5	28,5	38,7	6,6	26,7	16,3	0,2	3,0	0,9	903,2
P.A. Bolzano	348,9	83,5	65,7	32,8	13,5	74,9	28,6	40,7	4,1	33,2	13,6	0,0	2,7	0,7	743,1
P.A. Trento	404,9	115,0	57,0	42,5	18,1	100,7	31,3	38,8	3,7	33,6	14,8	0,0	3,5	0,9	864,9
Veneto	467,6	131,9	54,9	38,6	17,0	92,4	34,7	38,0	4,7	31,2	17,6	0,0	3,5	1,0	933,2
Friuli V.G.	462,5	128,8	52,1	37,8	15,9	102,2	37,2	37,9	5,5	31,0	21,6	0,0	4,0	1,1	937,8
Liguria	413,0	133,5	68,0	43,3	15,5	79,5	32,6	40,6	3,5	28,1	20,7	0,0	3,1	0,4	881,9
Emilia R.	457,5	120,9	59,5	40,9	18,1	101,2	33,0	42,6	1,8	36,7	23,4	0,0	3,3	0,8	939,5
Toscana	439,5	122,3	73,7	41,3	20,8	99,8	37,5	40,8	0,5	39,6	25,4	0,0	4,5	0,9	946,5
Umbria	538,1	133,7	66,8	42,7	24,2	93,7	36,8	44,4	3,3	39,3	23,3	0,0	4,0	1,0	1.051,2
Marche	458,9	124,3	61,1	37,7	22,5	96,5	40,8	46,2	4,5	36,6	28,4	0,0	3,2	0,7	961,6
Lazio	500,2	171,2	59,1	59,6	26,2	104,4	53,5	46,1	4,9	42,3	24,0	0,1	5,0	0,7	1.097,3
Abruzzo	430,4	148,1	66,2	42,3	24,3	106,3	49,1	39,2	5,0	35,5	26,1	0,2	4,5	0,5	977,8
Molise	439,2	140,6	53,0	39,3	24,0	103,7	45,9	34,6	3,9	40,3	15,6	0,1	4,6	0,4	945,1
Campania	492,1	159,2	52,1	67,1	32,9	83,2	48,5	40,2	4,5	32,6	17,9	0,1	6,2	0,6	1.037,1
Puglia	486,5	172,9	54,5	59,5	29,7	106,8	64,5	41,3	4,6	37,6	19,2	0,1	4,2	0,4	1.081,9
Basilicata	424,4	146,3	51,4	53,9	25,2	96,0	51,5	40,4	3,7	40,3	19,3	0,0	4,5	0,4	957,4
Calabria	482,0	183,2	58,8	49,7	28,5	104,8	58,4	40,2	4,3	37,2	19,5	0,1	5,8	0,6	1.073
Sicilia	494,7	219,8	56,8	58,9	28,3	91,2	58,4	42	4,3	32,9	16,6	0,1	5,5	0,6	1.110
Sardegna	462,3	173,9	72,1	58,3	21,5	105,8	59,0	54,1	6,4	43,1	20,2	0,1	4,9	0,8	1.082,5
<b>Italia</b>	<b>463,2</b>	<b>147,8</b>	<b>59,4</b>	<b>48,3</b>	<b>22,6</b>	<b>95,6</b>	<b>42,6</b>	<b>41,6</b>	<b>4,4</b>	<b>33,9</b>	<b>20,2</b>	<b>0,1</b>	<b>4,2</b>	<b>0,7</b>	<b>984,6</b>
Nord	444,8	127,3	58,7	40,9	17,9	92,9	32,3	40,2	4,8	30,1	19,0	0,1	3,2	0,8	913,1
Centro	477,5	145,6	64,9	49,2	23,7	101,0	45,1	44,2	3,3	40,4	25,0	0,0	4,5	0,8	1.025,1
Sud e Isole	480,9	178,8	57,0	58,6	28,8	96,2	56,0	41,8	4,6	35,6	18,8	0,1	5,3	0,6	1.063

4) I dati OSMED 2009 ponevano la Puglia per la classe ATC-R nella fascia di regioni in cui si consumavano più quantità di farmaco, ma meno costosi



I dati OSMED 2011 non differiscono sostanzialmente da quelli del 2009





E' opportuno ricordare che non necessariamente una maggiore prescrizione corrisponde ad una più diffusa inapproprietezza e che non riconoscere una patologia curabile o non trattarla adeguatamente configura altrettanta inapproprietezza.

D'altra parte gli scostamenti ancora presenti tra Puglia e media nazionale fanno ritenere utile ricordare quali siano i comportamenti prescrittivi a maggior rischio:

Inapproprietezza diagnostica: assenza prove di funzionalità respiratoria ( spirometria ). Un corretto approccio diagnostico richiede l'effettuazione di tali test sia per la diagnosi che per la stratificazione di gravità

Inapproprietezza prescrittiva per mancato rispetto delle indicazioni registrate: non tutti i farmaci respiratori hanno indicazione tanto per l'asma quanto per la BPCO. L'uso di un farmaco fuori indicazione registrata configura una grave inapproprietezza.

Inapproprietezza prescrittiva per mancata adesione alle raccomandazioni di consenso: le linee guida e i documenti di consenso sono raccomandazioni di buona pratica clinica sulla base della evidence based medicine. Possono non essere applicate in tutti i casi, ma dovrebbero trovare rispondenza nella maggior parte di essi. L'aggiornamento delle linee guida nazionali ed internazionali impone una periodica revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

Alla luce di queste considerazioni è fortemente raccomandabile che:

- 1) la prescrizione di farmaci inalatori indicati nella terapia di asma e BPCO venga effettuata in pazienti che sono stati sottoposti a spirometria.
- 2) I farmaci inalatori vengano prescritti nel pieno rispetto delle loro indicazioni registrate.
- 3) Lo stadio di gravità del paziente sia stratificato e la terapia sia adeguata ad esso.
- 4) I farmaci sottoposti a note AIFA ( antileucotrienici, roflumilast ) vengano impiegati secondo quanto disposto dalle note stesse

#### INDICATORI DI APPROPRIATEZZA

- 1) Presenza nella cartella clinica dei pazienti che ricevono prescrizione di farmaci inalatori pre-dosati di spirometria effettuata almeno negli ultimi tre anni. Tale indicatore dovrà essere presente almeno nel 90% dei pazienti che effettuano tale terapia.





- 2) La prescrizione di steroidi inalatori predosati, in associazione preconstituita o estemporanea con broncodilatatori beta-2-stimolanti a lunga durata di azione, è riservata ai pazienti con stadio di gravità "C" o "D". Indicatore: Numero di pazienti in terapia con CSI + LABA in stadio di gravità "C" e "D" / Numero di pazienti in terapia con CSI + LABA = 90%
- 3) Presenza nella cartella clinica dei pazienti BPCO della valutazione dei sintomi eseguita con scala CAT o mMRC. Questo indicatore deve essere presente almeno nel 50% dei pazienti.
- 4) Presenza nella cartella clinica dei pazienti BPCO della valutazione del numero di riacutizzazioni/anno precedente. Questo indicatore deve essere presente almeno nel 50% dei pazienti.
- 5) Utilizzo della scheda riepilogativa da consegnare al MMG (vedi allegato 1) da parte di almeno il 50% degli specialisti alla dimissione del paziente o al termine della visita specialistica ambulatoriale

## II PARTE - RACCOMANDAZIONI IN TEMA DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

La diffusione di questo documento di consenso su ASMA e BPCO, coerente con le linee guida nazionali ed internazionali validate e pubblicate negli ultimi anni, rappresenta un aggiornamento del precedente documento di cui alla Deliberazione della Giunta Regionale Puglia n. 1111 del 19.05.2011 e successiva integrazione n. 1228 del 31.05.2011

### LIVELLI DI EVIDENZA

A: Studi clinici randomizzati ( RTCs ). Solida base di studi

L'evidenza deriva dagli obiettivi di RCT ben disegnati che forniscono un quadro consistente di riscontri nella popolazione per la quale vengono redatte le raccomandazioni. La categoria A richiede un numero sostanziale di studi che coinvolgono un numero sostanziale di partecipanti

B: Studi clinici randomizzati ( RTCs ). Limitata base di studi

L'evidenza deriva dagli obiettivi di studi di intervento che includono solo un numero limitato di pazienti, di analisi post-hoc o di analisi di sottogruppo di RTCs o di metanalisi di RCTs. In generale la categoria B appartiene ai casi in cui esistono pochi studi clinici randomizzati, che siano di dimensioni limitate, che siano stati condotti su una popolazione diversa da quella obiettivo della raccomandazione o che i risultati siano in qualche misura inconsueti.

C: Studi clinici non randomizzati

L'evidenza è il risultato di studi clinici non controllati o non randomizzati oppure di studi osservazionali

D: Consenso di un Gruppo di Esperti senza base di studi

Questa categoria viene utilizzata solo nei casi in cui le indicazioni fornite siano ritenute significative, ma non adeguatamente supportate dalla letteratura clinica da giustificare l'inserimento in una delle altre categorie. Il giudizio di un gruppo di esperti si basa sull'esperienza clinica o sulle conoscenze senza rientrare nei criteri sopra elencati



# ASMA

## DEFINIZIONE

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da parziale ostruzione bronchiale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

## PREVALENZA E COSTI

In Italia la prevalenza di asma è più bassa rispetto a quella di molte altre nazioni, soprattutto dei Paesi anglosassoni, sia nella popolazione infantile sia negli adulti; in Puglia ha una incidenza di circa 3% e rappresenta un notevole costo nell'ambito della spesa sanitaria.

Costi principalmente imputabili:

- Inappropriato uso delle risorse diagnostiche
- Mancato controllo della malattia

L'asma risulta a tutt'oggi una malattia sottostimata perché sottodiagnosticata e trattata in modo insufficiente. Sono necessari ulteriori sforzi soprattutto per migliorare la prevenzione, la diagnosi precoce, la percentuale di trattamenti corretti e l'adesione dei pazienti alla terapia.

Il controllo dell'asma si ottiene adottando comportamenti prescrittivi in linea con le strategie globali codificate in Linee Guida internazionali condivise dalla comunità scientifica e in continuo aggiornamento (Linee Guida GINA, Global Initiative for Asthma).

## **OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO:**

- ridurre al minimo/eliminare i sintomi
- ridurre al minimo/eliminare l'uso dei farmaci al bisogno
- nessuna visita in PS o ricovero per asma
- mantenere la funzione polmonare normale o al massimo possibile
- ridurre al minimo/eliminare l'abnorme variabilità del PEF
- prevenire le riacutizzazioni
- permettere una vita normale, comprendente l'attività fisica e la pratica sportiva
- ridurre al massimo i possibili effetti collaterali dei farmaci, usando le dosi minime efficaci

Il trattamento del paziente asmatico, secondo le LG GINA comprende:

### **al momento della diagnosi**

- riconoscimento ed eliminazione (se possibile) dei fattori inducenti o scatenanti (per esempio bonifica ambientale da allergeni)
- definizione del livello di gravità dell' asma
- scelta della terapia farmacologica secondo livello di gravità e compliance (farmaci e modalità di somministrazione)

### **ai controlli successivi**

- valutazione del controllo dei sintomi
- adeguamento della terapia al livello di controllo (step-up o step-down)



## FATTORI DI RISCHIO PER LA COMPARSA DELL'ASMA

<p>Fattori individuali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• predisposizione genetica</li> <li>• atopia</li> <li>• iperresponsività delle vie aeree</li> <li>• genere</li> <li>• etnia</li> <li>• obesità</li> </ul>	<p>Fattori ambientali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allergeni</li> <li>• sensibilizzanti professionali</li> <li>• fumo di tabacco</li> <li>• inquinamento atmosferico</li> <li>• infezioni delle vie respiratorie</li> <li>• fattori socio economici</li> <li>• dimensioni del nucleo familiare</li> <li>• abitudini alimentari e farmaci</li> <li>• vita prevalente in ambienti interni</li> </ul>
---	--

Al momento della prima osservazione del paziente e quindi alla diagnosi, la definizione del livello di gravità dell'asma è utile per decidere tipo ed entità del trattamento farmacologico.

La presenza di almeno uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità.

La classificazione di gravità è valida per i soggetti non in trattamento regolare, spesso alla prima osservazione.

### Definizione del livello di gravità dell'asma

#### Classificazione di gravità dell'asma, prima dell'inizio del trattamento

Gravità	Sintomi	Sintomi notturni	FEV1 variabilità del PEF
Livello 1 intermittente	<1 volta a settimana riacutizzazioni di breve durata e poco frequenti; non sintomi e PEF normale tra le crisi	<2 volte al mese	≥80% teorico variabilità PEF <20%
Livello 2 lieve persistente	>1 volta a settimana <1 volta al giorno riacutizzazioni occasionali che disturbano il sonno o la vita quotidiana	>2 volte al mese	≥80% teorico variabilità PEF 20-30%
Livello 3 moderato persistente	Quotidiani. riacutizzazioni frequenti che disturbano il sonno o la vita quotidiana moderate limitazioni della vita quotidiana	>1 volta la settimana	60-80 % teorico variabilità PEF >30%
Livello 4 grave persistente	continui e importanti. riacutizzazioni molto frequenti attività fisica limitata	Frequenti	<60% teorico variabilità PEF >30%

La presenza di uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità.



### Sceita della terapia farmacologica

La decisione di iniziare un trattamento regolare dipende dalla gravità dell'asma al momento della prima osservazione, e dalla frequenza e gravità delle riacutizzazioni.

Un approccio progressivo a "step" alla terapia farmacologica è consigliato, scegliendo le opzioni migliori (per quel paziente) all'interno dello step prescelto sulla base della gravità.



L'adeguamento della terapia nel tempo si deve basare sul raggiungimento del controllo dell'asma, e prevede variazioni di trattamento tra step sia nel senso dell'incremento della terapia ( step-up ) che in decremento della terapia (step-down) o all'interno dello stesso step.

Lo scopo è di raggiungere gli obiettivi della terapia con la minore quantità possibile di farmaci e con gli schemi terapeutici più semplici.

### Piano di trattamento a lungo termine

Livello	Azione
Controllato	Continua o step-down (decremento terapia)
Non controllato	Step-up (incremento terapia)
Parzialmente controllato	Valutare lo step-up in base a considerazioni di «costo-efficacia»
Riacutizzazione	Trattare riacutizzazione e considerare lo step-up

L'obiettivo principale del trattamento è ottenere il "controllo" dell'asma

La prevenzione delle riacutizzazioni è un obiettivo prioritario, specie nei pazienti più gravi, poiché queste possono condizionare la qualità di vita e il decorso dell'asma

La rivalutazione periodica dell'ottenuto controllo permette di adeguare la terapia sia in step-up che in step-down

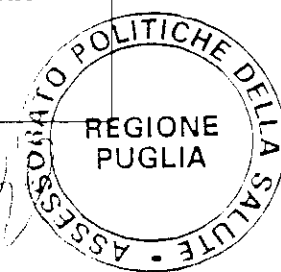
### Livelli di controllo dell'asma (GINA)

Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
sintomi giornalieri	nessuno (<2/settimana)	>2 volte/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
limitazione delle attività	Nessuna	Qualche	
sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Qualche	
necessità di farmaco al bisogno	nessuno (<2 settimana)	>2 settimana	
funzione polmonare (PEF o VEMS)	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
Riacutizzazioni	Nessuna	1 o più per anno *	1 in qualsiasi settimana S
* Qualsiasi riacutizzazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato			
S Per definizione, 1 riacutizzazione in una qualsiasi delle settimane di monitoraggio rende l'intera settimana non controllata			

Monitorare per mantenere il controllo (almeno entro 3 mesi dopo la visita iniziale e poi ogni 3-6 mesi almeno, entro 2-4 settimane dopo una esacerbazione).

### Terapia Farmacologica

Farmaci per il controllo dell'asma	Farmaci per il sollievo dei sintomi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticosteroidi inalatori (ICS)</li> <li>• ICS + <math>\beta_2</math>-agonisti a lunga durata d'azione</li> <li>• Antagonisti recettoriali dei leucotrieni</li> <li>• In sottogruppi di pazienti:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti inalatori a rapida azione</li> <li>• Glucocorticosteroidi sistemici</li> <li>• Anticolinergici</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-IgE (omalizumab)</li> <li>• Glucocorticosteroidi orali</li> <li>• Metilxantine a lento rilascio</li> <li>• Cromoni</li> </ul>	L'uso dei soli $\beta_2$ -agonisti long acting in monoterapia è fortemente sconsigliato per il rischio di gravi riacutizzazioni.
---	--

### Terapia Farmacologica

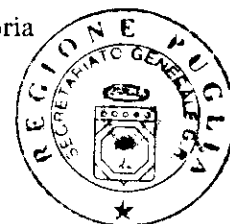
DOSI QUOTIDIANE (in mcg) COMPARATIVE DI CORTICOSTEROIDI PER VIA INALATORIA			
FARMACO	ADULTI §		
	Dose bassa	Dose intermedia	Dose Alta
Beclometasone dipropionato CFC	200 – 500	>500 – 1000	>1000 – 2000
Beclometasone Dipropionato HFA	100 – 200	>200 – 400	>400 – 800
Budesonide	200 – 400	>400 – 800	>800 – 1600
Flunisolide	500 – 1000	>1000 – 2000	>2000
Fluticasone Propionato	100 – 250	>250 – 500	>500 – 1000
Ciclesonide	80-160	160-320	320-1280

§ confronto basato sui dati di efficacia

Ad oggi, i glucocorticosteroidi inalatori (CSI) sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità

I corticosteroidi inalatori:

- Riducono la mortalità per asma
- Prevengono le riacutizzazioni
- Controllano i sintomi e l'uso addizionale di farmaco d'emergenza
- Migliorano la funzione polmonare
- Riducono l'infiammazione bronchiale, anche se non ci sono evidenze che modifichino la storia naturale dell'asma



APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA TERAPIA DELL'ASMA NELL'ADULTO					
Opzione principale	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)	<b>β2-agonisti a breve durata d'azione al bisogno</b>	Scegliere uno: <b>CSI a bassa dose</b>  Anti-leucotrieni * Cromoni	Scegliere uno: <b>CSI a bassa dose + LABA</b>  CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a dose medio-alta	Aggiungere 1 o più: <b>CSI a media dose + LABA</b>  Anti-leucotrieni Teofilline-LR	Aggiungere in progressione: <b>CSI a alta dose + LABA</b>  Anti-leucotrieni Anti-IgE (omalizumab) **  Teofilline-LR CS orali
		β2-agonisti a rapida azione al bisogno ***			
	Programma personalizzato di educazione				
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica, Trattamento delle comorbilità				
CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = long-acting β2-agonisti; LR = a lento rilascio * i pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti-leucotrieni ** nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1300 U/ml *** la combinazione Budesonide/Formoterolo al bisogno può essere usata nell'ambito della strategia SMART					

### Farmaci Antiasmatici raccomandati Adulti

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 1	Nessuno	

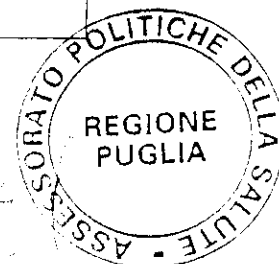
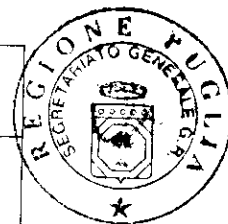
Farmaci per il sollievo dei sintomi: β2- agonisti a breve durata d'azione a.b., in uso occasionale

- Nei pazienti con asma lieve intermittente e con sintomi occasionali, l'infiammazione delle vie aeree (eosinofilia nell'espettorato, ossido nitrico esalato) e l'iperreattività bronchiale sono spesso presenti (A)
- L'efficacia del trattamento regolare in termini di controllo dei sintomi, prevenzione delle riacutizzazioni e della cronicizzazione della malattia non è stata sufficientemente studiata
- Nei pazienti a rischio di sporadiche ma gravi riacutizzazioni, un trattamento regolare con corticosteroidi inalatori deve essere considerato (D)
- Il giudizio di gravità dell'asma in questi pazienti deve essere periodicamente riconsiderato con metodi oggettivi
- Ci sono prove dell'efficacia di cicli di terapia con CSI a bassedosi o di combinazione CSI+ β2-agonisti come terapia intermittente nei periodi di comparsa dei sintomi (B)

### Farmaci Antiasmatici raccomandati Adulti

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 2 Scegliere uno:	Glucocorticosteroidi inalatori (< 500 µg BDP o equivalenti), anche in singola dose giornaliera	Antileucotrieni Cromoni

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β2- agonisti a breve durata d'azione q.o., in uso occasionale



- Nei pazienti con asma lieve intermittente e con sintomi occasionali, l'infiammazione delle vie aeree (eosinofilia nell'espettorato, ossido nitrico esalato) e l'iperreattività bronchiale sono spesso presenti (A)
- L'efficacia del trattamento regolare in termini di controllo dei sintomi, prevenzione delle riacutizzazioni e della cronicizzazione della malattia non è stato sufficientemente studiata
- Nei pazienti a rischio di sporadiche ma gravi riacutizzazioni, un trattamento regolare con corticosteroidi inalatori deve essere considerato (D)
- Il giudizio di gravità dell'asma in questi pazienti deve essere periodicamente riconsiderato con metodi oggettivi
- Ci sono prove dell'efficacia di cicli di terapia con CSI a bassedosi o di combinazione CSI+  $\beta_2$ -agonisti come terapia intermittente nei periodi di comparsa dei sintomi (B)

### Farmaci Antiasmatici raccomandati Adulti

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 3 Scegliere uno:	Glucocorticosteroidi inalatori (200 – 500 $\mu$ g BDP o equivalenti) più $\beta_2$ - agonisti inalatori a lunga durata d'azione	Glucocorticosteroidi inalatori(200–500 $\mu$ g BDP o equivalenti)più antileucotrieni, o Glucocorticosteroidi inalatori a dosi medio-alte (> 1000 $\mu$ g BDP o equivalenti)

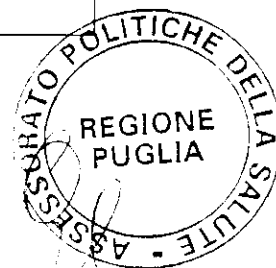
Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ - agonisti a breve durata d'azione q.o., in uso occasionale

- Le combinazioni precostituite disponibili sono: FP/Salm, Bud/Form, BDP/Form
  - FP/Salm e Bud/Form sono ugualmente efficaci su vari indici di controllo dell'asma, quando usate a dosi equivalenti di CSI (Lasserson, Cochrane DSR 2008)
  - BDP/Form HFA-extrafine è stata valutata in due studi a 3 mesi, mostrando simile efficacia rispetto alle altre combinazioni relativamente a indicatori clinici e funzionali (Papi, 2007) e migliore efficacia rispetto ai due componenti separati (Huchon, 2009)
- La combinazione salmeterolo + fluticasone può essere utilizzata solo come terapia di fondo e non come uso al bisogno
- L'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di corticosteroidi inalatori, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica (A)
- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni è efficace quanto la combinazione CSI a basse dosi + LABA relativamente al controllo delle riacutizzazioni (B)
- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni può rappresentare una valida opzione terapeutica specialmente nei pazienti con funzione polmonare nella norma e/o rinite allergica

### Farmaci Antiasmatici raccomandati Adulti

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 4 Aggiungere una o più:	Glucocorticosteroidi inalatori (500 – 1000 $\mu$ g BDP o equivalenti) più $\beta_2$ - agonisti inalatori a lunga durata d'azione	Antileucotrieni, o Teofillina a lento rilascio,

Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ - agonisti a breve durata d'azione q.o., in uso occasionale.



La combinazione budesonide/formoterolo può essere usata sia regolarmente che al bisogno, nell'ambito della strategia SMART.

- La combinazione con una dose più alta di CSI ha una efficacia maggiore rispetto alla combinazione con una dose più bassa di CSI (A)
- L'aggiunta di antileucotrieno alla combinazione con dosi medio-alte di CSI può migliorare il controllo, specialmente nei pazienti con concomitante rinite (B), e può migliorare la qualità della vita (Virchow JC Respir Med 2009)
- L'aggiunta di un altro farmaco (antileucotrieno o teofillina) può permettere di migliorare il controllo senza dover ricorrere a dosi alte di CSI e senza complicare eccessivamente lo schema terapeutico.

### Farmaci antiasmatici raccomandati adulti

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 5 Aggiungere in progressione:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticosteroidi inalatori (&gt; 1000 µg BDP o equivalenti) più β2-agonisti a lunga durata d'azione</li> <li>• più uno o più dei seguenti, se necessario:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antileucotrieni</li> <li>- Anti IgE (omalizumab) *</li> <li>- Teofillina a lento rilascio</li> <li>- Glucocorticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto)</li> </ul> </li> </ul>	Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psico-sociali, esposizione ad allergeni, RGE, rino-sinusite, sensibilità ad ASA, etc)

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β2- agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale.

- Nell'asma grave (asma di difficile controllo) è necessario utilizzare tutte le opzioni terapeutiche, aggiungendo alle alte dosi di corticosteroidi inalatori + beta2-agonisti a lunga durata d'azione, gli altri farmaci, in maniera progressiva e in ordine di relativa maggiore efficacia
- I corticosteroidi sistemici dovrebbero essere inseriti per ultimi, e possibilmente limitati a brevi periodi
- È essenziale valutare la aderenza del paziente al trattamento, individuare e trattare appropriatamente eventuali comorbidità responsabili di scarso controllo
- L'obiettivo è il miglior controllo possibile
- \*Anti-IgE: Le indicazioni da GU includono i soggetti in cui la terapia (CSI ad alta dose e LABA) non riesce a tenere sotto controllo l'asma, con asma allergico da allergeni perenni, e con un livello di IgE compreso tra 30 e 1300 U/L e un peso corporeo che permetta di usare il farmaco secondo tabelle prestabilite.
- L'efficacia del trattamento dovrebbe essere verificata dopo 16 settimane, per decidere sul prolungamento della terapia







### Step-up

- L'assenza di controllo della malattia a qualsiasi livello deve determinare un incremento della terapia di base, secondo le variazioni previste all'interno e tra le classi di gravità
- Nei pazienti con asma lieve persistente e moderato, la terapia con corticosteroidi inalatori, da soli o in associazione con i LABA, può essere incrementata (almeno di 4 volte per i CSI) per brevi periodi sulla base dei sintomi e della funzione respiratoria, ottenendo una riduzione delle riacutizzazioni gravi e permettendo di mantenere basse le dosi di corticosteroidi inalatori per la terapia di base (A), anche se l'effetto sul controllo dell'asma non è stato dimostrato

### Step-down

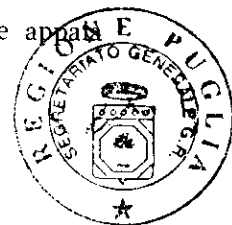
- L'ottenuto controllo dell'asma per lungo tempo (almeno 3-6 mesi) può permettere una riduzione del livello di terapia, secondo le variazioni previste all'interno e tra le classi di gravità (D).
- La riduzione della terapia nei pazienti in trattamento con la combinazione CSI inalatori + LABA dovrebbe essere effettuata riducendo la dose di CSI e mantenendo il LABA, fino a basse dosi di CSI (< 500 mcg al giorno di BDP o equivalenti).
- Quando il controllo è mantenuto per 3-6 mesi con una combinazione CSI+LABA a dosi medio-basse, è possibile sospendere il LABA e passare alla monoterapia con CSI (B), rivalutando il mantenimento del controllo.
- La terapia regolare può essere interrotta se l'asma rimane controllato con la dose più bassa dei farmaci di fondo e non compaiono sintomi di asma per almeno un anno (D).

### Strategie terapeutiche

- La strategia terapeutica che consiste nel trattamento regolare con dosi costanti di farmaci di fondo ed uso aggiuntivo di SABA per il sollievo dei sintomi, è quella che ha ottenuto le maggiori dimostrazioni di efficacia su tutti gli outcomes della malattia (clinici, funzionali e biologici) (A)
- La combinazione budesonide/formoterolo può essere usata sia come terapia di mantenimento che al bisogno (strategia SMART). Questa strategia si è dimostrata efficace nel ridurre il numero delle riacutizzazioni e nel mantenere un buon controllo dell'asma, con dosi relativamente basse di farmaci (A)
- Pochi studi hanno valutato l'efficacia della terapia intermittente o al bisogno, che tuttavia potrebbe essere utile in pazienti con asma lieve, anche in fase di step-down (Boushey, 2005; Papi, 2007; Turpeinen, 2007)
- La scelta della strategia deve dipendere da considerazioni relative alle caratteristiche della malattia e del paziente.

### Immunoterapia specifica punti chiave:

- L'immunoterapia specifica (ITS) riduce l'infiammazione allergene-specifica dell'organo bersaglio. L'entità di tale effetto è in rapporto alla dose di allergene somministrata ed alla dose di allergene a cui il paziente è esposto
- L'efficacia sui sintomi e sul consumo dei farmaci dell'asma è stata confermata anche da studi di metanalisi.
- Le prove di efficacia più consistenti sono per l'ITS sottocutanea utilizzata per singoli allergeni (in particolare acari, pollini e derivati allergizzanti di animali). Non è ancora disponibile un indicatore predittivo di efficacia dell'ITS.
- L'ITS può essere indicata nei pazienti con asma allergico da lieve a moderato, specie se associato a rinite, in cui sia evidente una relazione tra sintomatologia ed esposizione all'allergene, verso cui è presente sensibilizzazione.
- L'ITS non trova indicazione nell'asma severo persistente, in cui il ruolo dell'allergene è apparentemente marginale e lo scarso controllo dei sintomi può favorire l'insorgenza di effetti indesiderati.



## Definizione di riacutizzazione

- Le riacutizzazioni di asma consistono in un marcato, spesso progressivo deterioramento dei sintomi di asma e dell'ostruzione bronchiale, che compaiono nello spazio di ore o giorni, e che possono durare fino a settimane, e che in genere richiedono un cambiamento della attuale terapia.
  - Le riacutizzazioni gravi sono definite dal ricorso all'ospedalizzazione e/o a steroidi sistemici.
  - Le riacutizzazioni lievi-moderate non richiedono ospedalizzazione e/o steroidi sistemici.
  - Le riacutizzazioni dovrebbero essere distinte dai periodi di scarso controllo dell'asma.
  - In generale, le riacutizzazioni sono più frequenti nei soggetti con asma più grave.
  - Le riacutizzazioni lievi-moderate possono essere trattate con successo ambulatoriamente. I cardini del trattamento sono:
    - Broncodilatatori a rapida azione per MDI (salbutamolo 100 mcg, da 2 a 4 puff ogni 3-4 ore); in alternativa, per nebulizzazione, associati ad anticolinergici a rapida azione
    - Corticosteroidi per os, brevi cicli di 3-5 giorni.
- Dal punto di vista dell'efficacia, non vi è necessità di riduzione graduale della dose.
- Le riacutizzazioni devono far considerare l'opportunità di una rivalutazione del controllo e quindi di una variazione della terapia di base.
  - L'uso dei CSI ad alta dose può essere una valida alternativa all'uso di CS per via generale nelle riacutizzazioni lievi-moderate (A).
  - Le riacutizzazioni asmatiche gravi sono eventi potenzialmente fatali. L'assistenza deve essere immediata ed il trattamento deve essere somministrato preferenzialmente in Ospedale o in Pronto Soccorso contiguo ad un ospedale, per motivi di sicurezza.
  - Riacutizzazioni gravi possono comparire anche in soggetti con una storia precedente di asma lieve, anche se sono più probabili in soggetti con asma moderato-grave.
  - E' essenziale una attenta valutazione della gravità della singola riacutizzazione e uno stretto monitoraggio, specie nelle prime ore.
  - Nelle riacutizzazioni è indicata la somministrazione ripetuta di  $\beta_2$ -agonisti a rapida insorgenza d'azione con dosaggio in relazione alla gravità, eventualmente associati ad anticolinergici a rapida azione; nei casi più gravi, è consigliata la terapia con corticosteroidi per via sistemica ed la ossigenoterapia ( $SpO_2 \leq 93\%$ ).
  - La somministrazione endovenosa di salbutamolo e/o di teofillina non è raccomandata, in quanto non ha effetti migliori dei  $\beta_2$ -agonisti inalatori.
  - Nei casi gravi, può essere utile aggiungere solfato di magnesio per via venosa.
  - Nei casi gravi è necessario il monitoraggio clinico -strumentale, con valutazione della funzione respiratoria e della saturazione arteriosa e/o dell'emogasanalisi
  - La prevenzione delle riacutizzazioni deve prevedere una strategia di intervento articolata in più punti:
    - terapia di mantenimento mirata al mantenimento del controllo;
    - step-up tempestivo della "perdita di controllo"
    - Omalizumab nei casi che ne prevedono l'indicazione
    - terapia di mantenimento eventualmente "aggiustata" sugli indicatori di infiammazione bronchiale (p.es. misura dell' NO esalato)
    - programma educativo personalizzato;
    - vaccinazione anti-influenzale;
    - identificazione dei pazienti maggiormente a rischio di riacutizzazioni;
    - calo ponderale in caso di obesità;
    - follow-up in ambito specialistico per le riacutizzazioni gravi.



## ASMA IN ETA' PEDIATRICA

L' asma del bambino deve prendere in considerazione anche lo wheezing intermittente e considerare con attenzione il ruolo dei virus, del fumo, degli allergeni e dello sforzo fisico come fattori scatenanti.

### Terapia Farmacologica pediatrica

#### DOSI QUOTIDIANE (in mcg) COMPARATIVE DI CORTICOSTEROIDI PER VIA INALATORIA

FARMACO	Dose bassa	Dose intermedia	Dose Alta
Beclometasone	100 - 200	>200 - 400	>400
Budesonide	100 - 200	>200 - 400	>400
Flunisolide	500 - 750	>750-1250	>1250
Fluticasone	100 - 200	>200 - 400	>400
Ciclesonide**	80-160	> 160 - 320	> 320

I dosaggi comparativi devono essere valutati anche in considerazione dei diversi sistemi di erogazione disponibili per ciascun composto (MDI, DPI, nebulizzatore) e delle caratteristiche fisiche del composto e del propellente utilizzato negli MDI.  
\*\* Autorizzato dall'età di 12 anni

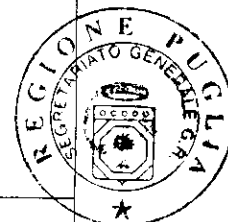
#### APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA TERAPIA DELL'ASMA BAMBINO <12 ANNI

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
<b>EDUCAZIONE ALL'ASMA</b>				
<b>CONTROLLO AMBIENTALE</b>				
Somministrazione $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione	Somministrazione $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione			
<b>OPZIONE DI CONTROLLO</b>	Scegliere uno  Bassa dose di CSI*  Anti-leucotrienico	Scegliere uno  <b>Media o alta dose di CSI</b> <b>Bassa dose di CSI+LABA°</b>  Bassa dose di ICS più antileucotrienico  Bassa dose di ICS più teofillina a lento rilascio	Aggiungere uno o più  Media o alta dose di CSI più $\beta$ 2-agonisti a lunga azione  Antileucotrienico  Rilascio sostenuto di teofillina	Aggiungere uno o entrambi  Glucocorticosteriodi orali  Trattamento con anti Ig-E **

\* glucocorticosteroidi inalatori

\*\* nei bambini 6-12 anni

° Autorizzazione LABA: salmeterolo > 4 anni; Formeterolo > 6 anni



## Wheezing virus-indotto in età prescolare

La maggior parte degli episodi di wheezing in età prescolare è di origine virale e non evolve in asma. Per la prevenzione delle riacutizzazioni in questi bambini:

- non consigliato uso continuativo degli ICS
- possibile impiego del montelukast su base individuale

Per il trattamento delle riacutizzazioni

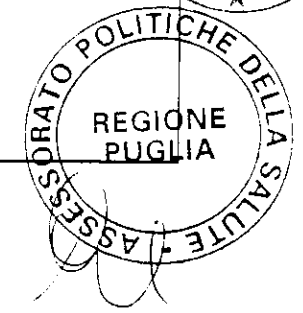
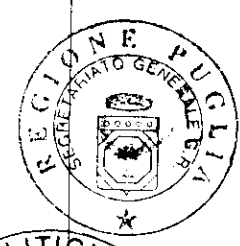
- confermato l'utilizzo dei beta2-agonisti per via inalatoria
- non è raccomandato l'uso dello steroide orale. Tale trattamento va considerato in ospedale per pazienti gravi.

## Altre strategie per la terapia dell'asma nel bambino

Ci sono recenti evidenze che:

- l'uso della combinazione Formoterolo/Budesonide in occasione di riacutizzazioni, in aggiunta al trattamento regolare, comporta significativi benefici in bambini con asma di grado moderato
- l'uso intermittente del montelukast ai primi segni di una riacutizzazione asmatica o di una infezione delle vie aeree superiori comporta un risparmio della utilizzazione di risorse sanitarie

APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA TERAPIA DELL'ASMA BAMBINO >12 ANNI				
STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
<b>EDUCAZIONE ALL'ASMA</b>				
<b>CONTROLLO AMBIENTALE</b>				
Somministrazione $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione	Somministrazione $\beta$ 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione			
OPZIONE DI CONTROLLO	Scegliere uno	Scegliere uno	Aggiungere uno o più	Aggiungere uno o entrambi
	Bassa dose di CSI*	Bassa dose di CSI* più $\beta$ 2-agonisti a lunga azione	Media o alta dose di CSI più $\beta$ 2-agonisti a lunga azione	Glucocorticosteroidi orali
	Anti-leucotrieno	Media o alta dose di CSI	Anti-leucotrieno	Trattamento con anti Ig-E
		Bassa dose di CSI più anti-leucotrieno	Teofillina a lento rilascio	
		Bassa dose di CSI più teofillina a lento rilascio		



\*glucocorticosteroidi inalatori

### Bibliografia

Global initiative for Asthma, National Institute of Heart Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02-3659. Bethesda, NHLBI, 2003 <http://www.goldcopd.org>.

Lasserson TJ, Cates CJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16: (3):CD004106.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. Eur Respir J 2007 Apr; 29(4):682-9.

Houchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. Respir Med. 2009 Jan; 103(1):41-9. Boushey HA et al., Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med. 2005 Apr 14; 352 (15): 1519 -28.

Turpeinen M et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. Arch Dis Child. 2008 Aug; 93(8) : 654-9.

Guida alla diagnosi e al trattamento di BPCO, Rinite e Asma . Aggiornamento 2009 (Progetto LIBRA).

Global Initiative for Asthma, National Institute of Heart Lung and Blood Institute - GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated december 2012

## BPCO

Questi PDT per la BPCO in fase stabile e riacutizzata rappresentano una sintesi degli attuali dati di letteratura scientifica, con particolare riferimento alle linee guida pubblicate dal 2009 in poi. Ovvero SPLF 2009, NICE 2010, ICSI 2011, ACCP/ACP/ERS/ATS 2011, AIPO/AIMAR/SIMER/SIMG 2011, PDT REGIONE PUGLIA 2011, SEPAR 2012, GOLD 2013

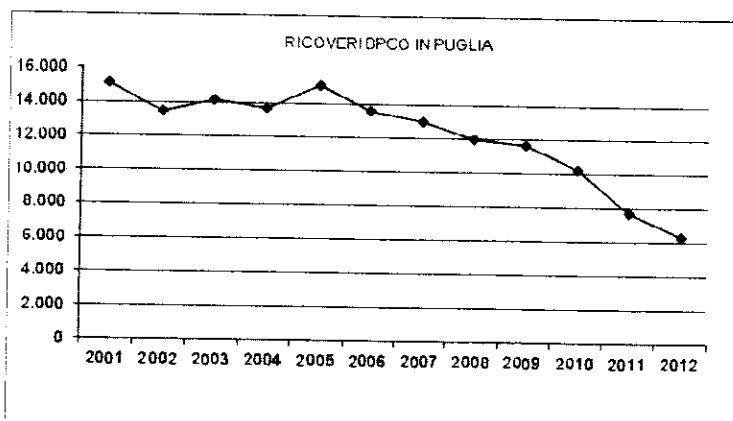
### VANTAGGI ECONOMICI DEI NUOVI PDT BPCO

La implementazione dei nuovi PDT BPCO proposti da AIPO, SIMeR e SIMG ha come obiettivi:

- 1) rendere le linee guida della Regione Puglia omogenee alle più recenti linee guida internazionali e nazionali
- 2) migliorare lo stato di salute dei pazienti affetti da BPCO, incidendo sulla qualità di vita e sul numero di riacutizzazioni

I dati di letteratura ci dimostrano che i soggetti BPCO frequenti riacutizzatori ( ovvero quelli che presentano due o più riacutizzazioni/anno ) hanno una peggiore qualità di vita ( Spencer et al. Thorax 2003 ), una funzionalità respiratoria peggiore ( Seung JL. et al Tuberc. Respir. Dis. 2012 ), vedono declinare più rapidamente nel tempo la propria funzionalità respiratoria ( Donaldson et al. Thorax 2002 ), hanno una più elevata mortalità ( Soler Catalugna JJ. et al Thorax 2005 ), causano costi più elevati al sistema sanitario ( Toy et al. COPD 2010 )

- 1) ridurre sostanzialmente i costi relativi alle riacutizzazioni ed in particolare alle ospedalizzazioni. In Puglia nel 2012 - dati AREs Puglia - sono stati dimessi 6301 ( rispetto ai circa 12.000 del 2008 ) pazienti con DRG 088, con 9.8 giorni di degenza media ( rispetto ai 9.7 del 2008 ), con un costo DRG per paziente di 2266 euro ( rispetto ai 2345 euro del 2008 ).



Il tasso di ospedalizzazioni per BPCO in Puglia, per 100.000 abitanti, nel 2012 è risultato essere di 152 , migliorato rispetto al 2007-2008 ( 350 per 100.000 abitanti ) - dati Ministero della Salute confrontati con dati del Progetto SIVEAS 2007-2008



Il costo medio annuo per ogni paziente affetto da BPCO ammonterebbe a 2724 euro ( Dal Negro et. al. Respiratory Medicine: Studio SIRIO ), di cui il 92% è rappresentato dai soli costi diretti: in particolare il 19.6% è dato dalla terapia farmacologica, il 59.1% dalle ospedalizzazioni, il 6% dagli esami strumentali.

Le ospedalizzazioni sono generalmente la conseguenza delle riacutizzazioni severe della BPCO, che incidono maggiormente sulla spesa sanitaria ( Toy, COPD 2010 ). Gli attuali PDT si propongono di ridurre sostanzialmente tali costi attraverso una riduzione delle riacutizzazioni e quindi delle ospedalizzazioni.

Uno degli ultimi studi di farmaco-economia a tal proposito ( Margaret K Pasquale et al. International Journal of COPD 2012 ) ci mostra che per ogni paziente che presenta due o più riacutizzazioni/anno

- il costo medio annuo della ospedalizzazione è pari a 2035 \$ /paziente ( vs 1756 \$ dei pazienti non riacutizzatori )
- il costo annuo degli accessi al Pronto Soccorso è pari a 158 \$/paziente/giorno ( vs 87 \$ dei pazienti non riacutizzatori )
- il costo annuo delle visite specialistiche ambulatoriali è pari a 1785 \$ / paziente ( vs 1121 \$ dei pazienti non riacutizzatori )
- il costo annuo dei farmaci è pari a 1663 \$ / paziente ( vs 1401 \$ dei pazienti non riacutizzatori )
- il costo totale annuo per ciascun paziente è pertanto pari a 6381 \$ nei riacutizzatori ( vs 4069 \$ dei non riacutizzatori )

Una corretta strategia di cura, in linea con le attuali Linee Guida nazionali ed internazionali, espressa dagli attuali PDT, consente di ridurre il numero e la frequenza di riacutizzazioni. I dati di letteratura infatti dimostrano che:

- è indispensabile riconoscere i soggetti frequenti riacutizzatori.
- la terapia con broncodilatatori riduce la frequenza di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni ( Taskhin DP et al. New Engl. Journ. of Med. 2008 , Vogelmeier C. et al. New Engl. Journ. of Med. 2011 )
- la terapia con broncodilatatori + corticosteroidi topici riduce ulteriormente la frequenza di riacutizzazioni ( Calverley et al., Eur Resp J 2003, Caverley et al. . New Engl. Journ. of Med. 2007, Nannini et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 ). Contestualmente calano i costi per riacutizzazione e per ospedalizzazione ( Dal Negro et al. International Journal of COPD 2007, Dal Negro et al. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2010 )
- la terapia, nei soggetti più compromessi, con due tipologie diverse di broncodilatatori + corticosteroidi topici sembra ridurre ulteriormente la frequenza di riacutizzazioni ( Welte T. et al. Blue Journal 2009 )
- la terapia con roflumilast riduce la frequenza di riacutizzazioni moderate e severe ( Caverley et al. Lancet 2009 )

## Raccomandazioni sintetiche per il MMG

### Tutti i pazienti

1. Chiedere al paziente sull'abitudine al fumo e registrare il dato in cartella .
2. Consigliare a tutti i fumatori di smettere di fumare ed eventualmente attuare un intervento più strutturato in funzione delle proprie competenze o inviare il paziente presso i centri per la disassuefazione.
3. Identificare i pazienti a rischio di BPCO in quanto fumatori o esposti a fattori inquinanti legati all'ambiente di vita o di lavoro.
4. Identificare i pazienti con possibile BPCO sintomatici per dispnea, tosse od espettorato persistenti, utilizzando possibilmente il questionario GOLD.
5. Proporre ai soggetti definiti ai punti 3 e 4 una valutazione funzionale spirometrica, mediante spirometria "in office" od inviando il paziente presso i presidi pneumologici territoriali.



## Pazienti con diagnosi di BPCO

1. Rilevare periodicamente e registrare in cartella gli indici antropometrici.
2. Rilevare periodicamente e registrare in cartella la saturazione di O<sub>2</sub> mediante pulsossimetro.
3. Registrare in cartella:
  - a) i principali parametri spirometrici (VEMS, CVF, VEMS/CVF),
  - b) la valutazione della dispnea mediante questionario (mMRC o CAT)
  - c) i singoli episodi di riacutizzazione, specie se di intensità moderata/grave
4. Stabilire e monitorare, in collaborazione con lo specialista pneumologo, la terapia per la fase stabile della malattia e gli interventi più idonei in corso di riacutizzazione.

## RACCOMANDAZIONI SINTETICHE per lo PNEUMOLOGO

- 1) Una diagnosi di BPCO deve essere sempre considerata in tutti i pazienti che presentino sintomatologia tipica ( dispnea, tosse cronica, espettorato cronico ) e fattori di rischio ( fumo di tabacco, esposizione lavorativa, inquinamento domestico o ambientale )
- 2) **L'esame spirometrico è indispensabile per poter porre diagnosi di BPCO: deve sempre essere eseguito il test di broncoreversibilità**
- 3) La diagnosi di BPCO, che non può prescindere dall' esame spirometrico, richiede tuttavia una **valutazione globale** della patologia che ne consenta una **valutazione di gravità ed il posizionamento del paziente in una delle quattro fasce di gravità**
- 4) Per la valutazione della gravità è indispensabile riportare sempre: abitudine tabagica con numero di pack/year, spirometria post-broncodilatazione, scala della dispnea mMRC, questionario CAT, BMI, test del cammino dei 6 minuti, BODE index, comorbidità, numero di riacutizzazioni moderate e/o severe annue.
- 5) La terapia della BPCO in fase stabile deve essere conseguente al posizionamento del paziente in una delle fasce di gravità.
- 6) La terapia della riacutizzazione della BPCO deve essere modulata in relazione alla gravità della riacutizzazione
- 7) Il paziente deve essere rivalutato periodicamente al fine di verificare il livello di gravità e la terapia

## DEFINIZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una frequente malattia prevenibile e trattabile, caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo (di seguito denominata ostruzione bronchiale), che è solitamente evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas ( fumo di sigaretta o altri inquinanti come poveri, gas e vapori irritanti ). Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. Si tratta della più frequente patologia cronica dell' apparato respiratorio, è spesso sottostimata e diagnosticata tardivamente. E' ai primi posti come causa di morte e disabilità anche in Puglia.



## PREVALENZA, MORBIDITA', MORTALITA' ED IMPATTO ECONOMICO

Si stima che il 4,5% della popolazione generale sia affetta da BPCO.

La prevalenza della BPCO in Puglia, secondo i dati del Progetto Quadro è del 3,1 % ( tale dato è stato ottenuto utilizzando items amministrativi identificativi di patologia su una coorte di soggetti di età superiore ai 45 anni )

Le riacutizzazioni rappresentano la causa più frequente di ospedalizzazione in corso di BPCO.

Il tasso medio italiano per ricoveri per BPCO nel 2009 è stato pari a 166 per 100.000 residenti di età compresa tra i 50 e i 74 anni. In Puglia è stato pari a 350 / 100.000.

La BPCO presenta un pesante impatto socio-economico: assorbe circa il 6% dell'intera spesa sanitaria nazionale e comporta 10,5 giornate di assenza dal lavoro per paziente con BPCO/anno

L'impatto epidemiologico, clinico, sociale e socio-economico è infatti in progressivo ed apparentemente inarrestabile incremento, passando da 2.100 euro x paziente nel 2002 a 2723 nel 2008.

Il 92% è composto dai soli costi diretti ( di essi il 76% è attribuibile alle ospedalizzazioni, mentre il 16% è attribuibile al trattamento farmacologico )

La BPCO, che era al sesto posto come causa di morte nel 1990, diventerà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020

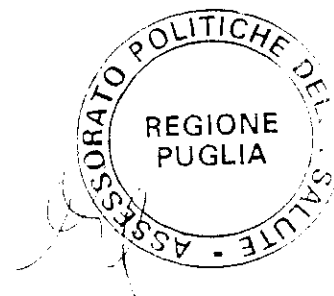
La morbilità da BPCO può essere influenzata da altre comorbidità croniche direttamente correlate alla BPCO (per esempio le malattie cardiovascolari, il deficit muscolo-scheletrico, il diabete mellito), che possono avere un'influenza sullo stato di salute del paziente e sul trattamento della BPCO.

## DIAGNOSI

Una diagnosi di BPCO deve essere sempre considerata in tutti i pazienti che presentino sintomatologia tipica ( dispnea, tosse cronica, espettorato cronico ) e fattori di rischio ( fumo di tabacco, esposizione lavorativa, inquinamento domestico o ambientale )



E' molto utile somministrare a questo proposito il Questionario GOLD





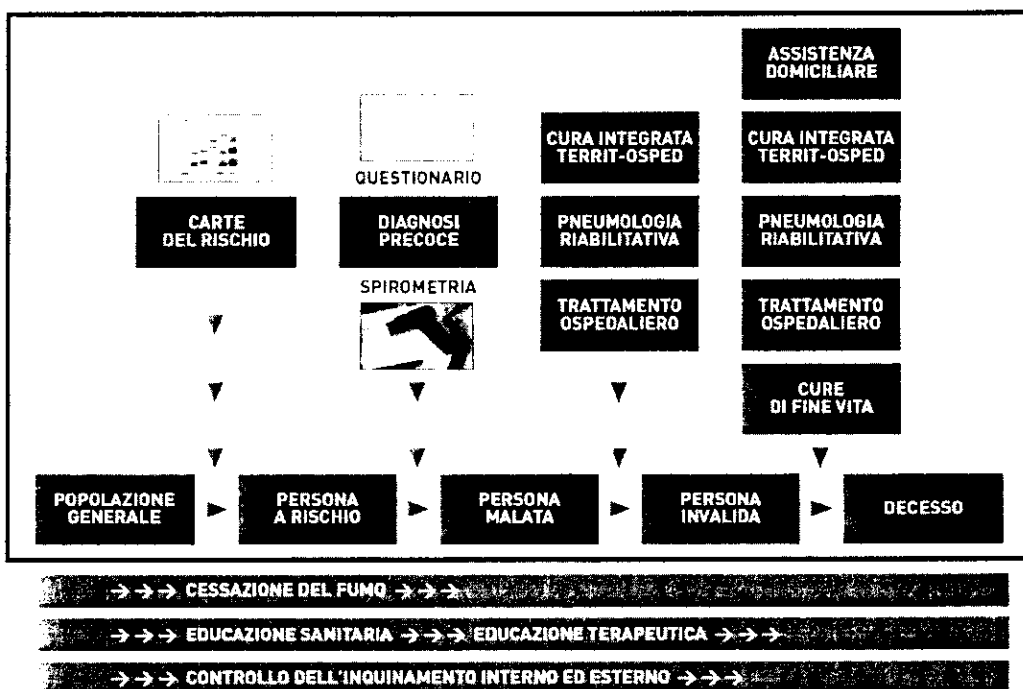
Sai cos'è la BPCO? È la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, una patologia bronco-polmonare molto frequente, anche se molti pazienti ne sono affetti senza saperlo.

Rispondi alle domande e scopri se sei affetto da 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 |

*Se hai risposto sì a tre o più domande potresti essere affetto da BPCO, chiedi al tuo medico se ritiene necessario che tu faccia una spirometria. Una diagnosi precoce di BPCO è fondamentale nel prevenire un aggravamento di questa malattia.*

Le linee generali riguardanti la prevenzione nella popolazione generale e nelle persone a rischio, la diagnosi precoce, il monitoraggio e la prevenzione delle complicanze possono essere illustrate nel grafico seguente:



La **carte del rischio correlate al fumo di sigaretta** servono a calcolare il numero di volte in più che il soggetto fumatore o ex fumatore rischia di ammalarsi di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rispetto al non fumatore della stessa classe di età. Il rischio di ammalarsi del soggetto è riferito ai 10 anni successivi alla sua età.

Distinguiamo:

### Carta del rischio assoluto

Il rischio è calcolato per i non fumatori, gli ex-fumatori e i fumatori, **senza** nessuna esposizione aggiuntiva e/o con l'esposizione lavorativa a sostanze nocive quali polveri, fumi, sostanze chimiche e con l'esposizione a inquinamento ambientale.

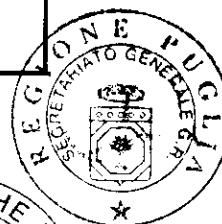
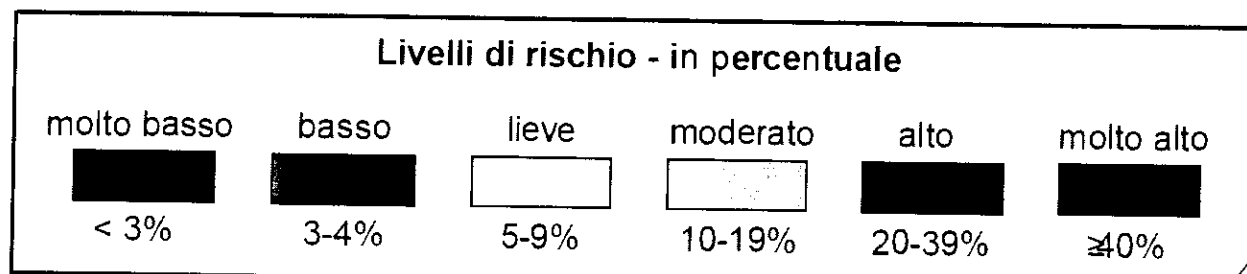
### Carta del rischio relativo

Il rischio è calcolato per i non fumatori, gli ex-fumatori e i fumatori, considerando invece i fattori di rischio ai quali il soggetto è o non è esposto: esposizione lavorativa a sostanze nocive quali polveri, fumi, sostanze chimiche ed esposizione a inquinamento ambientale.



## Rischio Assoluto di BPCO nella Popolazione Maschile

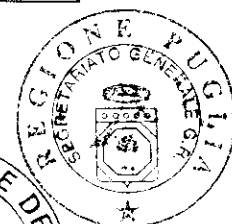
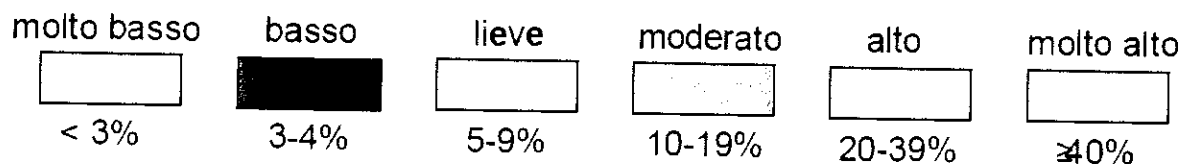
Età del soggetto	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64
<b>Non-fumatori</b>					
Nessuna esposizione					
Esposizione ambientale					
Esposizione lavorativa					
Entrambe le esposizioni					
<b>Ex-fumatori</b>					
Nessuna esposizione					
Esposizione ambientale					
Esposizione lavorativa					
Entrambe le esposizioni					
<b>Fumatori</b>					
Nessuna esposizione					
Esposizione ambientale					
Esposizione lavorativa					
Entrambe le esposizioni					



## Rischio Assoluto di BPCO nella Popolazione Femminile

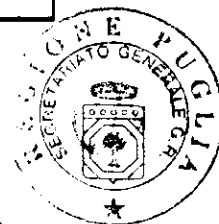
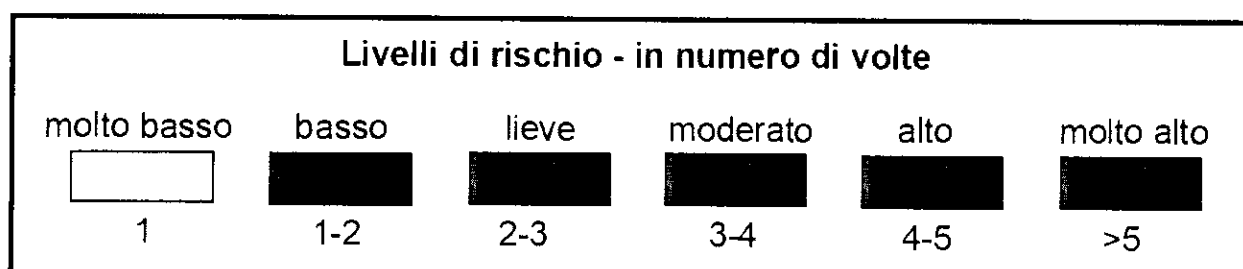
Età del soggetto	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64
<b>Non-fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione ambientale	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione lavorativa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Entrambe le esposizioni	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Ex-fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione ambientale	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione lavorativa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Entrambe le esposizioni	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione ambientale	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Esposizione lavorativa	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Entrambe le esposizioni	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### Livelli di rischio - in percentuale



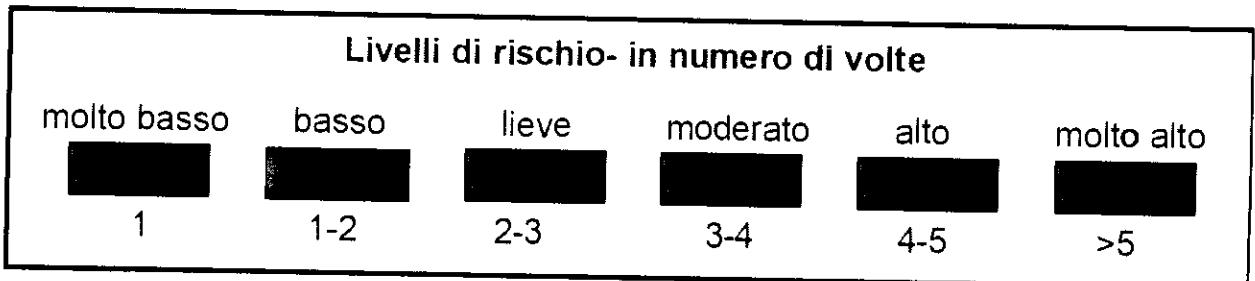
## Rischio Relativo di BPCO nella Popolazione Maschile

Età del soggetto	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64
<b>Non-fumatori</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	□
Esposizione ambientale	■	■	■	■	■
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	■
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	□
<b>Ex-fumatori</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	□
Esposizione ambientale	■	■	■	■	□
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	□
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	■
<b>Fumatori</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	□
Esposizione ambientale	■	■	■	■	□
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	■
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	■



### Rischio Relativo di BPCO nella Popolazione Femminile

Età del soggetto	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64
<b>Non-fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	■
Esposizione ambientale	■	■	■	■	■
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	■
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	■
<b>Ex-fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	■
Esposizione ambientale	■	■	■	■	■
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	■
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	□
<b>Fumatrici</b>					
Nessuna esposizione	■	■	■	■	■
Esposizione ambientale	■	■	■	■	□
Esposizione lavorativa	■	■	■	■	□
Entrambe le esposizioni	■	■	■	■	□



## L'esame spirometrico è indispensabile per poter porre diagnosi di BPCO

- un VEMS/FCV < 0,70 conferma la presenza di limitazione al flusso aereo e quindi conferma la diagnosi di BPCO
- L'esame spirometrico va eseguito dopo dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione ( 400 microgrammi di salbutamolo frazionato in quattro dosi) finalizzata a ridurre la variabilità del test
- Ove possibile, i valori spirometrici misurati vanno espressi in percentuale dei rispettivi valori normali al fine di evitare diagnosi inappropriate negli anziani ( è preferibile adottare come limite inferiore di normalità il 95mo percentile del valore predetto per età e sesso - nella pratica 88 ed 89% nell'uomo e nella donna )
- La registrazione dovrebbe proseguire abbastanza a lungo da raggiungere un plateau del volume, e può richiedere anche più di 15 secondi nella malattia grave.
- FCV e VEMS dovrebbero essere ottenuti come valore più alto di una delle 3 curve flusso/volume correttamente eseguite e i valori di FCV e VEMS in queste tre curve non dovrebbero variare più del 5% o 100 ml, qualunque sia il valore più alto.
- Il rapporto VEMS/FCV dovrebbe essere quello ottenuto dalla curva migliore che ha la somma maggiore di FCV e VEMS.

La diagnosi di BPCO, che non può prescindere dall' esame spirometrico, richiede tuttavia una **valutazione globale** della patologia che ne consenta una **valutazione di gravità**. In particolare devono essere considerati:

- gli indicatori di severità ( FEV<sub>1</sub> - IC/TLC, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, 6mWT, comorbilità )
- gli indicatori di attività ( abitudine tabagica, declino del FEV<sub>1</sub>, numero di riacutizzazioni annue, BMI, biomarkers )
- gli indicatori di impatto ( scala mMRC, scala CAT )

Di grande importanza, soprattutto nella predizione di mortalità, resta la valutazione del BODE INDEX.

Anche l'indagine radiografica con RX e eventuale TC TORACE sono utili

INDICI DI DELLA MALATTIA	ATTIVITÀ	INDICI DI DELLA MALATTIA
<ul style="list-style-type: none"><li>• FEV<sub>1</sub></li><li>• IC/TLC</li><li>• PaO<sub>2</sub>/PaCO<sub>2</sub></li><li>• 6mWT</li><li>• Comorbidity</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abitudine tabagica</li><li>• Declino FEV<sub>1</sub></li><li>• <u>Riacutizzazioni</u></li><li>• BMI</li><li>• Biomarkers (?)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Scala CAT</u></li><li>• <u>Scala mMRC</u></li></ul>

IMPORTANTE È PERTANTO VALUTARE IL  
( mMRC, FEV<sub>1</sub>, 6mWT, BMI )



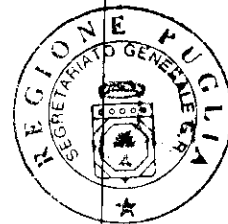
La spirometria – **indagine cardine per formulare la diagnosi di BPCO** - è utilizzata per la valutazione della compromissione funzionale e per la differenziazione in stadi di gravità della malattia

**In pazienti con VEMS/CVF < 0.70  
dopo broncodilatatore**

<b>GOLD 1: Lieve</b>	<b>VEMS <math>\geq</math> 80% del teorico</b>
<b>GOLD 2: Moderata</b>	<b>50% <math>\leq</math> VEMS &lt; 80% del teorico</b>
<b>GOLD 3: Grave</b>	<b>30% <math>\leq</math> VEMS &lt; 50% del teorico</b>
<b>GOLD 4: Molto Grave</b>	<b>VEMS &lt; 30% del teorico</b>

Gli strumenti **diagnostici accessori necessari** per valutare il **livello di gravità** sono i seguenti:

1. EMOGASANALISI ( pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, BE )
2. SATURIMETRIA
3. SCALA mMRC e/o CAT
4. ELENCO DELLE COMORBILITA'
5. ABITUDINE TABAGICA ( pack/year )
6. BMI
7. BODE INDEX
8. FREQUENZA DELLE RIACUTIZZAZIONI



# Scala della dispnea mMRC

Rispondere a una sola domanda

0	DISPNEA PER ESERCIZIO INTENSO
1	DISPNEA CAMMINANDO A PASSO SVELTO IN PIANURA O CAMMINANDO SU UNA LEGGERA SALITA
2	IMPOSSIBILITA' A MANTENERE IL PASSO DEI COETANEI O NECESSITA' DI FERMARSI PER LA DISPNEA CAMMINANDO AL PROPRIO PASSO IN PIANURA
3	NECESSITA' DI FERMARSI PER LA DISPNEA DOPO 100 METRI O DOPO POCHI MINUTI IN PIANURA
4	IMPOSSIBILITA' AD USCIRE DI CASA A CAUSA DELLA DISPNEA





QUESTIONARIO CAT

PUNTEGGIO

Non tossisco mai        Tossisco sempre

Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)        Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)

Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto        Avverto una forte sensazione di costrizione al petto

Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato        Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato

Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa        Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa

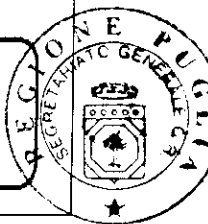
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare        Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare

Dormo profondamente        Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare

Ho molta energia        Non ho nessuna energia

Il logo COPD Assessment Test e CAT è un marchio registrato del gruppo di società GlaxoSmithKline.  
© 2009 GlaxoSmithKline. Tutti i diritti riservati.

PUNTEGGIO TOTALE



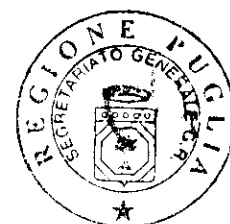
<b>L'interpretazione</b>	
<b>Punteggio CAT</b>	<b>Impatto della BPCO sulla vita del paziente</b>
<b>&gt; 30</b>	<b>Molto alto</b>
<b>&gt; 20</b>	<b>Alto</b>
<b>10-20</b>	<b>Medio</b>
<b>&lt; 10</b>	<b>Basso</b>

**BODE INDEX**

<b>BODE Index</b>						
Variabili	Punteggio nel "BODE Index"				Valori	Punteggio
	0	1	2	3		
FEV1 (% del predetto)	≥65	50-64	36-49	≤35		
Metri percorsi in 6 min	≥350	250-349	150-249	≤149		
Grado di dispnea (MMRC)	0-1	2	3	4		
Body-Mass Index	≥21	≤21				
					Totale	

BODE Index Score	Mortalità a 1 anno	Mortalità a 2 anni	Mortalità a 51 mesi
0-2	2%	6%	19%
3-4	2%	8%	32%
4-6	2%	14%	40%
7-10	5%	31%	80%



Fondamentale è la valutazione anamnestica del **numero di riacutizzazioni/anno precedente** del singolo paziente affetto da BPCO.

Il miglior predittore di frequenti riacutizzazioni (2 o più per anno) è una storia di eventi precedenti trattati. Inoltre, il peggioramento della limitazione del flusso aereo si associa ad aumento di prevalenza di riacutizzazioni e rischio di morte.

Il paziente che presenta 2 o più riacutizzazioni / anno è definito " fenotipo frequente riacutizzatore ", presenta un declino funzionale più rapido ed una mortalità più elevata. Studi recenti hanno dimostrato che il frequente riacutizzatore resta nel tempo tale ( J.R. Hurst et coll. New England J. Med. 2009 )

Ai fini della definizione di "**fenotipo riacutizzatore**" il paziente deve presentare due o più riacutizzazioni di BPCO di tipo moderato o severo / anno. Tale tipologia di riacutizzazione viene definita come **un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni giornaliere e porta a un cambiamento nel trattamento ( utilizzo di steroidi per via generale e/o antibiotici, necessità di ricovero )**. Nel caso in cui sia verificato anche un solo ricovero con necessità di ventilazione meccanica, il paziente va comunque considerato ad alto rischio.

Sono " frequenti riacutizzatori " circa il 20% dei pazienti dello stadio moderato, il 30% di quelli dello stadio grave e il 50% di quelli dello stadio molto grave.

Poiché la prevalenza della BPCO "stadio moderato" è maggiore di quella della BPCO "stadio grave", il numero assoluto dei "frequenti riacutizzatori" è più rilevante nelle forme moderate rispetto alle gravi.

Di pari importanza è la valutazione della **comorbidità**, in quanto ne influenzano negativamente la prognosi. In generale, la presenza di comorbidità non dovrebbe modificare il trattamento della BPCO e le comorbidità dovrebbero essere trattate come se il paziente non avesse la BPCO.

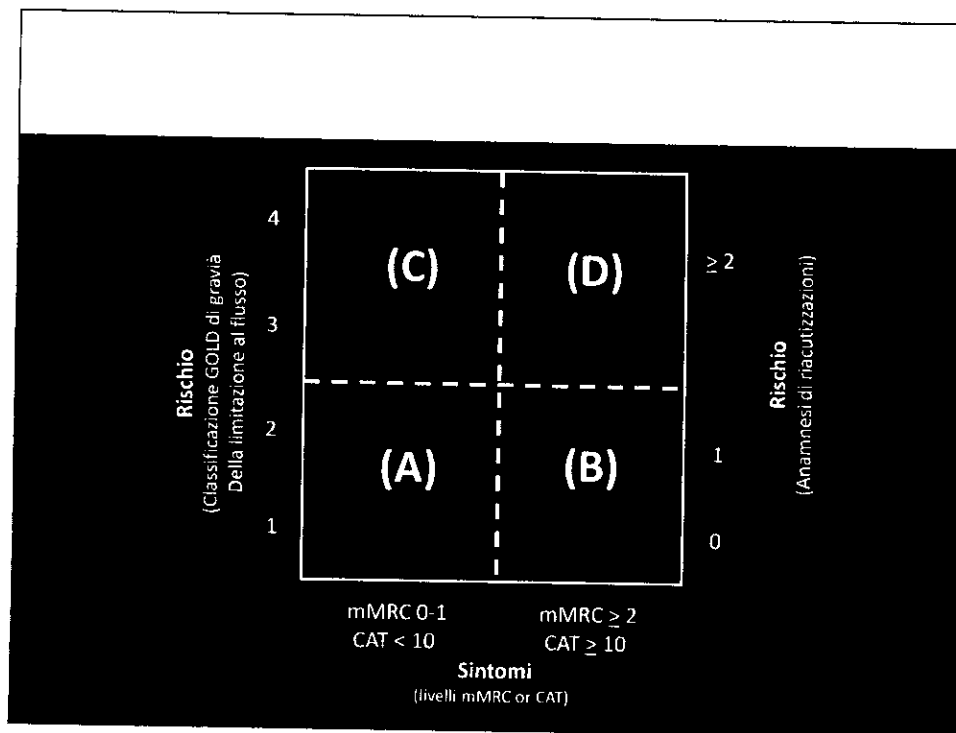
La malattia cardiovascolare è la principale patologia concomitante nella BPCO. Anche l'osteoporosi e la depressione sono principali comorbidità della BPCO, spesso sono sotto-diagnosticate e associate a stato di salute e prognosi scadenti.

Il tumore polmonare viene osservato spesso nei pazienti con BPCO e sembra la causa più frequente di morte nei pazienti con BPCO lieve.

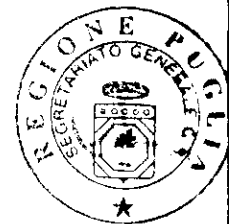
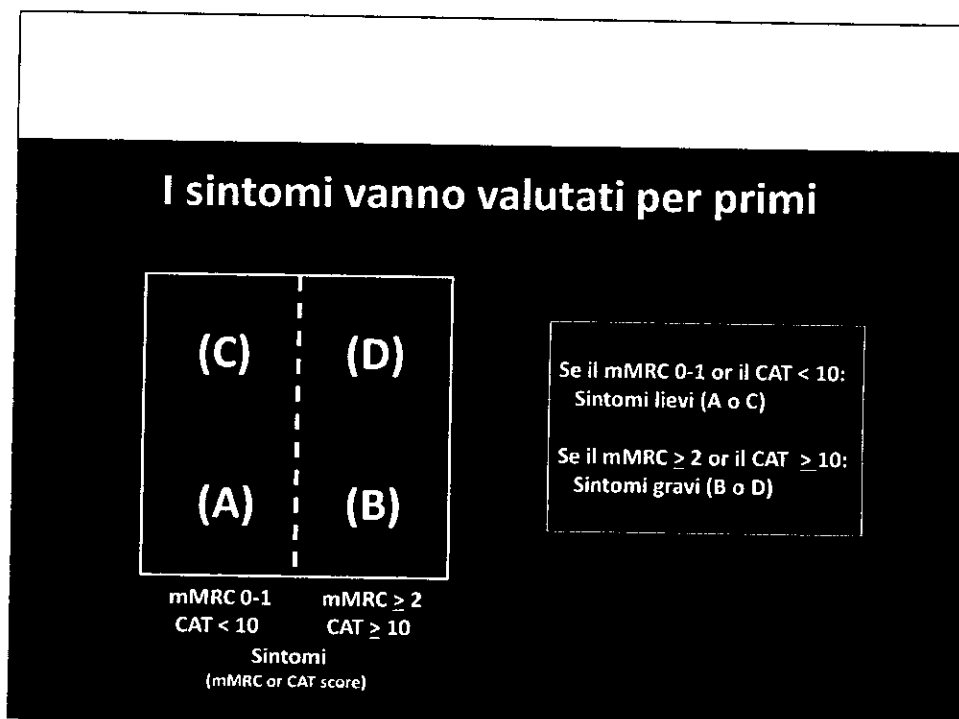
- Asma
- Ipertensione polmonare
- Embolia polmonare
- Tumore del polmone
- Sindrome coronarica acuta
- Cardiopatia ischemica cronica
- Arteriopatia periferica
- Scompenso cardiaco cronico
- Obesità
- Sindrome metabolica
- Diabete mellito
- Cachessia
- Osteoporosi
- Depressione
- Decadimento cognitivo
- Reflusso gastroesofageo



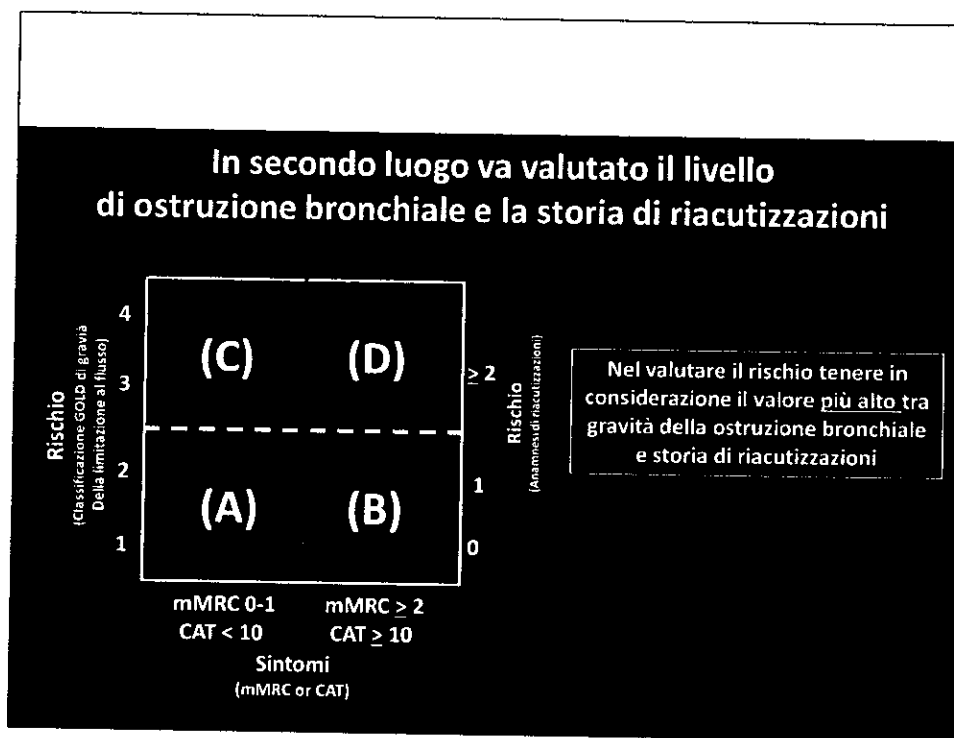
La valutazione combinata dei **SINTOMI** ( grado di dispnea con **SCALA mMRC o CAT** ) E **DEI FATTORI DI RISCHIO** ( grado di compromissione funzionale con la **SPIROMETRIA** - storia di riacutizzazioni con la **ANAMNESI** ) consentono di catalogare il paziente in **FASCE DI GRAVITA'**( **A, B, C, D** )  
 Per questo è opportuno utilizzare il seguente diagramma:



Per inquadrare agevolmente il paziente all'interno di una delle quattro fasce di gravità ( **A, B, C, D** ) è bene valutare in prima battuta i **SINTOMI**



In secondo va valutato il livello di **RISCHIO** ( lo stadio GOLD e la storia di riacutizzazioni ). Nel valutare il rischio si deve tenere in considerazione il valore **più alto** tra gravità della ostruzione bronchiale ( FEV1 post broncodilatazione < 50% indica ALTO RISCHIO ) e storia di riacutizzazioni (  $\geq 2$  riacutizzazioni/anno oppure  $\geq 1$  ricoveri/anno con necessità di ventilazione meccanica indicano ALTO RISCHIO )



Il paziente potrà quindi essere catalogato in una delle 4 fasce di gravità, ovvero:

- A: Sintomi lievi, basso rischio**
- B: Sintomi gravi, basso rischio**
- C: Sintomi lievi, alto rischio**
- D: Sintomi gravi, alto rischio**

L'evidenza scientifica che supporta questo sistema di classificazione comprende:

- I pazienti con rischio elevato di riacutizzazioni tendono ad essere nelle categorie GOLD 3 e 4 (grave e molto grave limitazione del flusso aereo ) e possono essere identificati in modo molto affidabile dalla loro storia passata;
- I tassi più alti di riacutizzazione sono associati a più rapido declino del VEMS e maggiore peggioramento dello stato di salute;
- I punteggi CAT  $\geq 10$  sono associati a un significativo deterioramento dello stato di salute.
- Anche in assenza di frequenti riacutizzazioni, i pazienti nelle categorie GOLD 3 e 4 possono essere a rischio maggiore di ricovero ospedaliero e morte , pertanto questo aumento importante del rischio rappresenta il razionale per includere tali pazienti nei gruppi a "Rischio Elevato".

Questo approccio, combinato con la valutazione delle potenziali comorbidità , riflette la complessità della BPCO in modo migliore rispetto all'analisi unidimensionale della limitazione del flusso aereo precedentemente utilizzata per stadiare la malattia e forma le basi per la scelta personalizzata del trattamento



## I FENOTIPI

Del tutto recentemente le linee guida SEPAR ( Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica - Gruppo GesEPOC ) 2012, hanno individuato 5 fenotipi di BPCO:

- ❖ **FENOTIPO ENFISEMATOSO NON RIACUTIZZATORE**
- ❖ **FENOTIPO BRONCHITICO CRONICO NON RIACUTIZZATORE**
- ❖ **FENOTIPO ENFISEMATOSO RIACUTIZZATORE**
- ❖ **FENOTIPO BRONCHITICO CRONICO RIACUTIZZATORE**
- ❖ **FENOTIPO MISTO BPCO-ASMA**

Per ciascuno di questi fenotipi è stata proposta una scala di gravità in 4 livelli in base al livello di BODE.

Per ciascuna fascia di gravità è stato proposto un approccio terapeutico.

Tale approccio, ancorchè suggestivo, merita ulteriori approfondimenti.

Al momento si suggerisce di valutare con particolare attenzione i soggetti con **FENOTIPO MISTO BPCO-ASMA**.

Trattasi di pazienti con test di broncoreversibilità positivo ( incremento del FEV<sub>1</sub> di  $\geq 200$  ml e/o  $\geq 12\%$  dopo somministrazione di 400  $\mu$  di salbutamolo ).

Tali soggetti generalmente presentano eosinofilia nell'espettorato, FeNO ( ossido nitrico esalato ) aumentato, ipereattività bronchiale.

In tali soggetti, indipendentemente dal livello di gravità, è raccomandato un trattamento combinato con broncodilatatori e corticosteroidi topici ( vedi trattamento )



## Allegato 1.

Scheda paziente riepilogativa della stratificazione di gravità della BPCO da compilare a cura dello specialista, allegare al referto di visita specialistica o dimissione ospedaliera e da inviare al MMG.

Abitudine tabagica	pack/year *	
Tiffenau ( VEMS/FCV ) post-broncodilatazione	%	
FCV post-broncodilatazione	ml	
VEMS post-broncodilatazione	ml	
Stadio GOLD		
6mWT	metri	
BMI ^		
CAT		
mMRC		
BODE		
Comorbidità	numero totale	
Riacutizzazioni moderate o severe / anno §	numero	
Fascia di gravità ( A,B,C,D )		

\* numero di sigarette fumate giornalmente x numero di anni che si è fumato / 20

^ peso del soggetto in Kg / il quadrato della statura espressa in metri

§ definizione di riacutizzazione moderata / severa: **evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni giornaliere e porta a un cambiamento nel trattamento ( utilizzo di steroidi per via generale e/o antibiotici, necessità di ricovero ). Nel caso in cui sia verificato anche un solo ricovero con necessità di ventilazione meccanica, il paziente va comunque considerato ad alto rischio.**

## TRATTAMENTO

Gli obiettivi del trattamento della BPCO sono:

- prevenire la progressione della malattia
- migliorare i sintomi
- migliorar la tolleranza allo sforzo
- migliorare lo stato di salute
- prevenire e curare le riacutizzazioni
- prevenire e curare le comorbidità
- ridurre la mortalità
- prevenire e minimizzare gli effetti collaterali della malattia



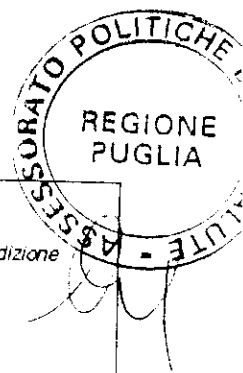
## PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO

### Fumo di tabacco

La cessazione del fumo è l'intervento fondamentale per tutti i pazienti con BPCO che continuano a fumare indipendente dal livello di gravità di malattia (**Evidenza A**).

Un programma di intervento a cinque passaggi rappresenta una strategia utile per gli operatori sanitari interessati ad aiutare i loro pazienti a smettere di fumare:





1. **CHIEDERE.** Identificare sistematicamente ogni fumatore a ogni visita.  
*Realizzare un servizio a livello di sistema che assicuri che a OGNI paziente a OGNI visita sia indagata e documentata la condizione tabagica.*
2. **CONSIGLIARE.** Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere.  
*Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.*
3. **VALUTARE.** Determinare la volontà di fare un tentativo di cessazione.  
*Chiedere a ogni fumatore se vuole fare un tentativo di cessazione in quel momento (per esempio entro i prossimi 30 giorni).*
4. **ASSISTERE.** Aiutare il paziente a smettere.  
*Aiutare il paziente con un intervento di cessazione: offrire consigli pratici; fornire supporto sociale intra-trattamento; aiutare il paziente a ottenere supporto sociale extra-trattamento; raccomandare l'utilizzo di terapia farmacologica approvata tranne particolari circostanze; fornire materiale di supporto.*
5. **ORGANIZZARE.** Programmare un contatto di follow-up.  
*Programmare un contatto di follow-up sia personalmente che per telefono.*

### Prodotti sostitutivi della nicotina.

La terapia sostitutiva nicotinic in qualsiasi forma (gomme da masticare, inalatori, spray nasali, cerotti transdermici, compresse sublinguali e pastiglie) aumenta in modo significativo i tassi di astinenza da fumo a lungo termine ed è più efficace del placebo.

Le controindicazioni mediche alla terapia sostitutiva nicotinic comprendono la coronaropatia instabile, l'ulcera peptica non trattata, un recente infarto del miocardio o un recente ictus cerebrale.

### Farmaci.

**Vareniclina e bupropione** hanno mostrato di aumentare i tassi di astinenza a lungo termine (30% circa ad un anno il bupropione), ma andrebbero inseriti sempre come elementi di un programma di intervento di supporto piuttosto che somministrati da soli.

1. La dipendenza dal fumo è una condizione cronica che giustifica un trattamento ripetuto finché viene ottenuta un'astinenza a lungo termine o permanente.
2. I trattamenti efficaci per la dipendenza da fumo esistono e andrebbero proposti a tutti i fumatori.
3. I medici e le strutture sanitarie devono formalizzare la costante identificazione, la documentazione e il trattamento di ogni fumatore ad ogni visita.
4. Un breve consulenza sulla cessazione del fumo è efficace e andrebbe proposta a ogni fumatore durante ogni contatto con gli operatori sanitari.
5. Esiste una forte relazione dose-risposta tra l'intensità della consulenza sulla dipendenza da fumo e la sua efficacia.
6. Tre tipi di consulenza sono risultate particolarmente efficaci: consulenza pratica, supporto sociale come parte del trattamento, supporto sociale organizzato al di fuori del trattamento.
7. Terapie farmacologiche di prima linea per la dipendenza da fumo - vareniclina, bupropione a rilascio controllato, gomma alla nicotina, inalatore alla nicotina, spray nasale alla nicotina e cerotto alla nicotina - sono efficaci e almeno uno di questi farmaci dovrebbe essere prescritto in assenza di controindicazioni.
8. I trattamenti per la dipendenza da fumo sono costo-efficaci rispetto ad altri interventi medici e preventivi di malattia.

La consulenza effettuata dai medici e da altri professionisti sanitari aumenta in modo significativo il tasso di cessazione rispetto alle strategie iniziate in modo individuale (**Evidenza A**)

### Esposizioni professionali

Sebbene al momento non siano ancora stati fatti studi per dimostrare se gli interventi per diminuire l'esposizione professionale riducano anche l'impatto della BPCO, sembra di buon senso consigliare ai pazienti di evitare esposizioni continue a fattori aggravanti potenziali, quando possibile (**Evidenza D**).







## Inquinamento atmosferico interno ed esterno

Ridurre il rischio di inquinamento atmosferico interno ed esterno è fattibile e richiede insieme interventi di politica pubblica, impiego di risorse locali e nazionali, variazioni culturali e misure di protezione adottate dai singoli pazienti.

La diminuzione dell'esposizione al fumo da combustibili di biomassa, in particolare tra le donne e i bambini, rappresenta un obiettivo cruciale per ridurre la prevalenza della BPCO nel mondo.

Sistemi di efficiente ventilazione, stufe per cucinare non-inquinanti, utilizzo di canne fumarie e interventi simili sono fattibili e dovrebbero essere raccomandati (**Evidenza B**).

## TERAPIA DELLA BPCO IN FASE DI STABILITA'

### Terapia farmacologica

La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.

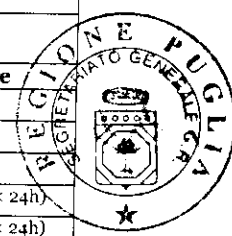
Oggi nessuno dei farmaci disponibili per la BPCO si è dimostrato capace di modificare effettivamente il declino a lungo termine della funzionalità polmonare, quando questo viene considerato obiettivo primario o secondario negli studi clinici

Tuttavia evidenze post-hoc, in sottogruppi di pazienti selezionati, hanno dimostrato che:

- ❖ La terapia con salmeterolo + fluticasone dipropionato, o dei singoli componenti, riduce il declino del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatazione nei BPCO in stadio GOLD III, rallentando così la progressione di malattia ( B.R. Celli et coll. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008;178:332-338 )
- ❖ La terapia con tiotropio riduce il declino del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatazione nei BPCO in stadio GOLD II ( M. Decramer et coll. Lancet 2009;374:1171-1178 )

I farmaci comunemente utilizzati nella terapia della BPCO stabile sono i seguenti:

FARMACO	INALATORE ( mcg )	SOLUZIONE DA NEBULIZZARE ( mg/ml )	ORALE	FIALE PER INIEZIONE ( mg )	DURATA DI AZIONE
<b>β2-agonisti</b>					
a breve durata di azione					
Fenoterolo	100-200 ( MDI )	1	0.05% ( sciroppo )		4-6
Levalbuterolo	45-90 ( MDI )	0.21, 0.42			6-8
Salbutamolo ( Albuterolo )	100, 200 ( MDI e DPI )	5	5 ( cp ) 0.024% ( sciroppo )	0.1, 0.5	4-6
Terbutalina	400, 500 ( MDI )				4-6
a lunga durata di azione					
Formeterolo	4.5 - 12 ( MDI e DPI )	0.01			12
Arfometerolo		0.0075			12
Indacaterolo	75-300 ( DPI )				24
Salmeterolo	25-50 ( MDI e DPI )				12
Tulobuterolo				2 ( transdermico )	
<b>anticolinergici</b>					
a breve durata di azione					
Ipratropio bromuro	20, 40 ( MDI )	0.25 - 0.5			6-8
Oxitropio bromuro	100 ( MDI )	1.5			7-9
a lunga durata di azione					
Aclidinio bromuro	400 ( DPI )				12
Glicopirronio	44 ( DPI )				24
Tiotropio	18 ( DPI ) 5 ( SMI )				24
<b>combinazione di β2-agonisti a breve durata di azione + anticolinergici a breve durata di azione in unico inalatore</b>					
Fenoterolo/Ipratropio	200/80 ( MDI )	1.25/0.5			6-8
Salbutamolo/Ipratropio	75/15 ( MDI )	0.75/0.5			6-8
<b>metilxantine</b>					
Aminofillina			200-600 mg ( cp )	240 mg	Variabile (< 24h)
Teofillina (SR)			100-600 mg ( cp )		Variabile (< 24h)





<b>corticosteroidi inalatori</b>					
Beclometasone	50-400 (MDI e DPI)	0.2 - 0.4			
Budesonide	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI e DPI)				
<b>combinazione di <math>\beta</math>2-agonisti a breve durata di azione + corticosteroidi in unico inalatore</b>					
Formeterolo/Budesonide	4.5/160 (MDI) 9/320 (DPI)				
Formeterolo/Mometasone	10/200 (MDI) 10/400 (MDI)				
Salmeterolo/Fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
<b>corticosteroidi sistemici</b>					
Prednisone			5, 25 mg (cp)		
Metilprednisolone			4, 16 mg (cp)		
FARMACO	INALATORE (mcg)	SOLUZIONE DA NEBULIZZARE (MG/ML)	ORALE	FIALE PER INIEZIONE (mg)	DURATA DI AZIONE
<b>Inibitori fosfodiesterasi 4</b>					
Roflumilast			500 mcg (cp)		

Due farmaci broncodilatatori anticolinergici a lunga durata di azione, il **glicopirronio** e l'**aclidinio bromuro**, del tutto recentemente sono entrati in commercio in Italia.

Si resta in attesa della implementazione del loro utilizzo nelle linee guida nazionali ed internazionali.

In Italia non sono attualmente disponibili il levalbuterolo, l'arformeterolo, il tulobuterolo, nè l'associazione formeterolo/mometasone. Non tutte le formulazioni sono disponibili in ogni paese; in alcuni sono disponibili altre formulazioni.

La via inalatoria è quella di scelta ma è essenziale porre attenzione sull'effettiva efficacia del farmaco ed eseguire un training sulle modalità di utilizzo.

## BRONCODILATATORI

In termini generali possiamo affermare che i broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO.

In particolare:

- La terapia inalatoria è preferibile.
- La scelta fra  $\beta$ 2-agonisti, anticolinergici, teofillinici o la terapia di combinazione dipende dalla disponibilità dei farmaci e dalla risposta individuale del paziente in termini di sollievo dai sintomi e di effetti collaterali.
- I broncodilatatori si prescrivono al bisogno oppure regolarmente per prevenire o ridurre i sintomi.
- I broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione sono convenienti e più efficaci nel produrre un sollievo prolungato dai sintomi rispetto ai broncodilatatori a breve durata d'azione.
- Combinare broncodilatatori di classi farmacologiche diverse può migliorarne l'efficacia e ridurre il rischio di effetti collaterali rispetto alla strategia di aumentare la dose di un singolo broncodilatatore.

### $\beta$ 2-agonisti

Gli effetti broncodilatatori dei  $\beta$ 2-agonisti a **breve durata d'azione** solitamente si esauriscono in 4-6 ore. L'utilizzo regolare e al bisogno di  $\beta$ 2-agonisti a breve durata d'azione migliora il VEMS e i sintomi (**Evidenza B**).

I  $\beta$ 2-agonisti inalatori a **lunga durata d'azione** possiedono una durata d'azione di 12 o più ore. Il formeterolo e il salmeterolo migliorano significativamente il VEMS e i volumi polmonari, la dispnea, la qualità di vita legata alla salute e il tasso di riacutizzazioni (**Evidenza A**), ma non hanno alcun effetto sulla





mortalità e sul declino della funzione polmonare. Il **salmeterolo** riduce il tasso di ricoveri ospedalieri (**Evidenza B**). L'**indacaterolo** è un nuovo  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione con durata d'azione pari a 24 ore, che migliora significativamente il VEMS, la dispnea e la qualità di vita legata alla salute (**Evidenza A**). Nonostante i timori nati alcuni anni fa e legati ai  $\beta_2$ -agonisti nel trattamento dell'asma, studi ulteriori dettagliati non hanno trovato correlazione tra l'uso dei  $\beta_2$ -agonisti e l'accelerato declino della funzionalità respiratoria o l'aumento della mortalità nella BPCO.

### anticolinergici

Gli effetti broncodilatatori degli anticolinergici inalatori a **breve durata d'azione** persistono più a lungo di quelli dei  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, con una broncodilatazione che dura generalmente fino a 8 ore dalla loro somministrazione. Il **tiotropio** possiede una durata d'azione superiore a 24 ore, riduce le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri conseguenti, migliora i sintomi e lo stato di salute (**Evidenza A**), e aumenta l'efficacia della riabilitazione respiratoria (**Evidenza B**).

Del tutto recentemente sono entrati in commercio in Italia altri due farmaci broncodilatatori anticolinergici: il **glicopirronio** e l'**aclidinio bromuro**.

Il **glicopirronio** (capsule con polvere da 44 microgrammi da somministrare per via inalatoria) si utilizza in monosomministrazione, mentre l'**aclidinium bromuro** (capsule con polvere da 400 microgrammi da somministrare per via inalatoria) si somministra due volte al giorno ogni 12 ore.

### $\beta_2$ -agonisti + anticolinergici

Combinare broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione può migliorarne l'efficacia e ridurre il rischio di effetti collaterali rispetto alla strategia di aumentare la dose di un singolo broncodilatatore.

Una breve terapia di combinazione a breve termine con formoterolo e tiotropio rispetto a una monoterapia ha dimostrato di avere un'influenza maggiore sul VEMS. (**Evidenza B**).

La combinazione di  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici è risultata superiore rispetto alla monoterapia in termini di VEMS e di sintomi (**Evidenza B**).

### metilxantine

La teofillina è meno efficace e meno ben tollerata dei broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione e non è raccomandata quando questi farmaci sono disponibili e convenienti.

Tuttavia, esiste evidenza di un modesto effetto broncodilatatore rispetto al placebo nella BPCO stabile (**Evidenza A**) ed esiste anche qualche evidenza di un beneficio sintomatico rispetto al placebo. L'aggiunta della teofillina al salmeterolo determina miglioramento del VEMS e della dispnea rispetto al salmeterolo da solo (**Evidenza B**). Bassi dosaggi di teofillina riducono le riacutizzazioni ma non migliorano la funzionalità polmonare post-broncodilatatore (**Evidenza B**).

La tossicità è dose-dipendente, e questo costituisce un problema particolare con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche.

## CORTICOSTEROIDI

### corticosteroidi inalatori

Il regolare trattamento con corticosteroidi inalatori migliora la sintomatologia, la funzionalità polmonare e la qualità di vita e riduce la frequenza delle riacutizzazioni nei pazienti affetti da BPCO con VEMS <60% del predetto (**Evidenza A**). In alcuni pazienti l'interruzione del trattamento con corticosteroidi inalatori può portare alla comparsa di riacutizzazioni. Il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori non modifica il declino a lungo termine del VEMS né la mortalità nei pazienti con BPCO (**Evidenza A**).

### corticosteroidi inalatori + broncodilatatori

La combinazione di un corticosteroide inalatorio con un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione è più efficace rispetto ai singoli componenti nel migliorare la funzione polmonare e lo stato di salute e nel ridurre le riacutizzazioni in pazienti con BPCO da moderata (**Evidenza B**) a molto grave (**Evidenza A**). La terapia di



combinazione e associata a maggior rischio di polmonite, ma a nessun altro effetto collaterale significativo (**Evidenza A**). L'aggiunta del tiotropio alla combinazione di  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori migliora la funzionalità polmonare e la qualità di vita e può ulteriormente ridurre le riacutizzazioni (**Evidenza B**), tuttavia sono necessari altri studi sulla triplice terapia.

### corticosteroidi orali

A causa della ben nota tossicità del trattamento a lungo termine con corticosteroidi orali, gli studi prospettici sugli effetti a lungo termine di questi farmaci nella BPCO sono limitati.

### inibitori della fosfodiesterasi-4

Il roflumilast è in grado di ridurre le riacutizzazioni moderate e gravi trattate con corticosteroidi per il 15-20% in pazienti con bronchite cronica, BPCO grave e molto grave e storia di riacutizzazioni (**Evidenza A**). Gli effetti sulla funzionalità polmonare si apprezzano anche quando il roflumilast viene aggiunto ai broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza A**), mentre restano controversi gli effetti correlati sui pazienti.

Le indicazioni attuali all'utilizzo del roflumilast prevedono l'utilizzo del farmaco qualora sussistano tutte le seguenti caratteristiche:

1. pazienti che presentano un VEMS  $\leq 50\%$
2. pazienti frequenti riacutizzatori ( $\geq 2$  riacutizzazioni / anno)
3. pazienti che presentano tosse produttiva con espettorato mucopurulento in corso di riacutizzazione

Gli inibitori della fosfodiesterasi-4 hanno più effetti collaterali rispetto agli altri farmaci utilizzati per via inalatoria nella BPCO. I più frequenti effetti collaterali sono nausea, riduzione dell'appetito, dolori addominali, diarrea, disturbi del sonno e cefalea. dovrebbe essere evitata la terapia con roflumilast nei pazienti sottopeso. Il roflumilast andrebbe anche utilizzato con cautela nei pazienti con depressione. Il roflumilast e la teofillina non devono essere somministrati contemporaneamente.

## ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

### vaccini

I vaccini **anti-influenzali** possono ridurre il rischio di malattie gravi (come le infezioni del tratto respiratorio inferiore che richiedono ricovero ospedaliero<sup>267</sup>) e di morte in pazienti con BPCO (**Evidenza A**). Sono raccomandati i vaccini che contengono virus vivi o morti, inattivati, in quanto sono più efficaci in pazienti anziani con BPCO.

Il vaccino polisaccaridico **pneumococcico** è raccomandato in pazienti con BPCO di 65 anni e oltre, e anche in pazienti più giovani con significative comorbidità come le malattie cardiache. Inoltre, questo vaccino ha mostrato di ridurre l'incidenza di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con BPCO più giovani di 65 anni con un VEMS  $< 40\%$  del predetto<sup>277</sup> (**Evidenza B**).

### alfa-1-antitripsina

I giovani pazienti con grave deficit ereditario di alfa-1 antitripsina ed enfisema conclamato possono essere candidati alla terapia sostitutiva con alfa-1 antitripsina (**Evidenza C**).

### antibiotici

L'impiego di antibiotici non è indicato (**Evidenza B**), tranne che per trattare le riacutizzazioni infettive BPCO e altre infezioni batteriche.

### agenti mucolitici ed antiossidanti

Il beneficio complessivo sembra essere molto scarso, pertanto l'impiego diffuso di questi agenti oggi non può essere raccomandato (**Evidenza D**). Esiste qualche evidenza, tuttavia, che in pazienti con BPCO non trattati con corticosteroidi inalatori, la terapia con mucolitici come la carbocisteina e la N-acetilcisteina possa ridurre le riacutizzazioni (**Evidenza B**).



### immunoregolatori

Oggi il loro uso regolare non è raccomandato

### sedativi della tosse

Oggi il loro uso regolare non è raccomandato

### Sintesi terapia farmacologica

Dopo aver adeguatamente classificato il paziente in una delle quattro fasce di gravità, si passa quindi alla scelta della terapia più idonea:



Gruppo di pazienti	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
A	Anticolinergico a breve durata di azione  oppure  $\beta_2$ - agonista a breve durata d'azione al bisogno	Anticolinergico a lunga durata d'azione  oppure  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione  oppure  Anticolinergico a breve durata d'azione + $\beta_2$ - agonista a breve durata d'azione	teofillina
B	Anticolinergico a lunga durata d'azione  oppure  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione	Anticolinergico a lunga durata d'azione  +  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione	Anticolinergico a breve durata d'azione  e/o  $\beta_2$ - agonista a breve durata d'azione   Teofillina
C	Corticosteroide inalatorio +  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione  oppure  Anticolinergico a lunga durata d'azione	Anticolinergico a lunga durata d'azione  +  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione  oppure  Anticolinergico a lunga durata d'azione  +  Inibitore della fosfodiesterasi - 4  oppure  $\beta_2$ - agonista a lunga durata d'azione  +  Inibitore della fosfodiesterasi - 4	Anticolinergico a breve durata d'azione  e/o  $\beta_2$ - agonista a breve durata d'azione   Teofillina



Gruppo di pazienti	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
D	Corticosteroide inalatorio + $\beta 2$ - agonista a lunga durata d'azione e/o Anticolinergico a lunga durata d'azione	Corticosteroide inalatorio + $\beta 2$ - agonista a lunga durata d'azione + Anticolinergico a lunga durata d'azione oppure Corticosteroide inalatorio + $\beta 2$ - agonista a lunga durata d'azione + Inibitore della fosfodiesterasi - 4 oppure Anticolinergico a lunga durata d'azione + $\beta 2$ - agonista a lunga durata d'azione oppure Anticolinergico a lunga durata d'azione + Inibitore della fosfodiesterasi - 4 Oppure Anticolinergico a lunga durata d'azione + Corticosteroide inalatorio	Anticolinergico a breve durata d'azione e/o $\beta 2$ - agonista a breve durata d'azione Teofillina Carbocisteina N-acetil-cisteina

**I farmaci di ogni riquadro non sono elencati in ordine di preferenza.**

I farmaci di " scelta alternativa " possono essere utilizzati da soli oppure, preferibilmente, in combinazione con altre opzioni nella prima e nella seconda colonna, qualora questi ultimi non risultino efficaci



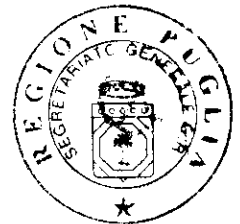
In maniera ancora più sintetica si possono utilizzare le seguenti tabelle:

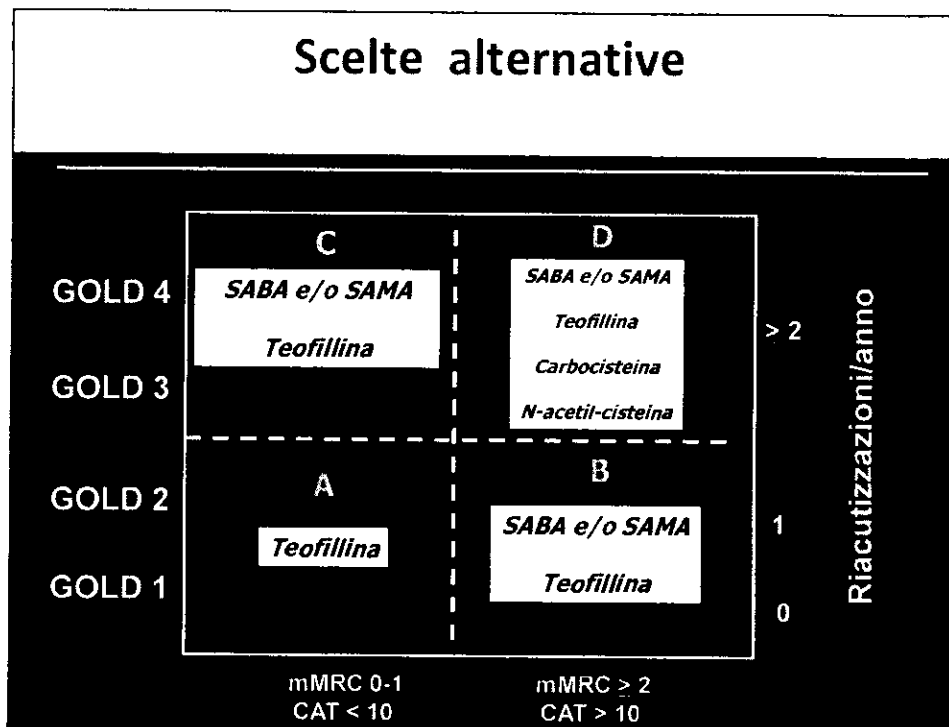
### Prima scelta

	<b>C</b>	<b>D</b>	
<b>GOLD 4</b>	ICS + LABA o LAMA	ICS + LABA e/o LAMA	Riacutizzazioni/anno 2 1 0
<b>GOLD 3</b>			
<b>GOLD 2</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>GOLD 1</b>	SAMA al bisogno o SABA al bisogno	LAMA o LABA	
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

### Seconda scelta

	<b>C</b>	<b>D</b>	
<b>GOLD 4</b>	LAMA + LABA o LAMA + Inibitore PDE4 o LABA + Inibitore PDE4	ICS + LABA + LAMA o ICS + LABA + Inibitore PDE4 o LAMA + LABA o LAMA + Inibitore PDE4 o ICS + LABA	Riacutizzazioni/anno 2 1 0
<b>GOLD 3</b>			
<b>GOLD 2</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	
<b>GOLD 1</b>	LAMA o LABA o SABA + SAMA	LAMA + LABA	
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	





Legenda = CSI: steroide inalatorio – SAMA: anticolinergico a breve durata di azione – SABA: β2stimolante a breve durata di azione – LAMA: anticolinergico a lunga durata di azione – LABA: β2stimolante a lunga durata di azione – PDE4: fosfodiesterasi4 -

**Nei pazienti con fenotipo misto ( BPCO / ASMA ) il trattamento con corticosteroidi inalatori in aggiunta ai β2-agonisti a lunga durata di azione deve essere iniziato indipendentemente dalla fascia di gravità della malattia.**





## Terapia non farmacologica

### RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

I benefici della riabilitazione respiratoria sono i seguenti:

- Migliora la capacità di esercizio fisico (**Evidenza A**)
- Riduce la percezione di intensità della dispnea (**Evidenza A**)
- Migliora la qualità di vita legata alla salute (**Evidenza A**)
- Riduce il numero di ricoveri ospedalieri e i giorni di ricovero (**Evidenza A**)
- Riduce l'ansia e la depressione associate alla BPCO (**Evidenza A**)
- L'allenamento di forza e resistenza degli arti superiori migliora la funzione delle braccia (**Evidenza B**)
- I benefici si estendono ben oltre l'immediato periodo di allenamento (**Evidenza B**)
- Migliora la sopravvivenza (**Evidenza B**)
- L'allenamento dei muscoli respiratori è di beneficio, specialmente se combinato con un allenamento fisico generico (**Evidenza C**)
- Migliora la ripresa dopo ricovero per una riacutizzazione (**Evidenza B**)
- Aumenta l'effetto dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (**Evidenza B**)

L'elenco delle attività riabilitative possibili possono essere distinte in fondamentali e accessorie

<b>ATTIVITÀ FONDAMENTALI</b>	Ottimizzazione delle terapie farmacologiche in atto e necessarie Allenamento muscolare delle estremità (arti superiori e/o inferiori) Educazione sanitaria Educazione terapeutica Sostegno psicologico e psico-sociale
<b>ATTIVITÀ ACCESSORIE</b>	Riallenamento all'esercizio fisico (arti superiori e inferiori) Allenamento dei muscoli respiratori Fisiocinesiterapia toracica Sostegno nutrizionale





## Altri trattamenti

### **ossigenoterapia a lungo termine**

La somministrazione dell'ossigeno a lungo termine (>15 ore al giorno) in pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha mostrato di aumentare la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia a riposo (**Evidenza B**).

L'ossigenoterapia a lungo termine è indicata per pazienti che hanno:

• **ipossiemia continua** ovvero PaO<sub>2</sub> uguale o inferiore a 55 mmHg con o senza ipercapnia, confermati due volte in un periodo di tre settimane (**Evidenza B**);

oppure

• **ipossiemia border-line** ovvero PaO<sub>2</sub> tra 55 mmHg e 60 mmHg, in presenza di ipertensione polmonare, cuore polmonare cronico, cardiopatia ischemica, aritmie cardiache associate a fattori di rischio, policitemia stabile (ematocrito >55%) (**Evidenza D**).

• **ipossiemia latente** ovvero: **desaturazione notturna** documentata con monitoraggio notturno della saturazione ossiemoglobinica. Vengono considerati come significativi gli episodi di desaturazione notturna che comportino una riduzione della SaO<sub>2</sub> al di sotto del 90% per almeno il 30% della durata totale del sonno. Oppure **desaturazione sotto sforzo** documentata da una riduzione significativa della SaO<sub>2</sub> al di sotto del 90% al test del cammino dei 6 minuti. La prescrizione deve essere circoscritta ad un numero di ore pari alla durata del sonno o dell'esercizio fisico nelle 24'ore.

### **Ventilazione meccanica non invasiva**

Non esistono al momento attuale studi basati sull'evidenza scientifica che indichino la necessità di un uso generalizzato della VMD nel paziente BPCO con o senza ipercapnia, con autonomia ventilatoria e senza episodi di ipoventilazione.

L'uso della NPPV può essere giustificato in pazienti BPCO selezionati con ipercapnia (eventualmente complicata da ipoventilazione notturna) e frequenti episodi di riacutizzazione dell'insufficienza respiratoria cronica

I criteri che associati alla sintomatologia (fatica, dispnea, cefalea mattutina, sonno disturbato, ipersonnia diurna) giustificano la VMD sono:

- ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 55mmHg);
- ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg) associata a frequenti ospedalizzazioni per episodi di scompenso respiratorio acuto;
- ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg) associata a desaturazione notturna (SaO<sub>2</sub> tramite pulsossimetria <88% per 5 min consecutivi durante somministrazione di O<sub>2</sub> (>2L/min).

Nei pazienti con BPCO + sindrome della apnee ostruttive, esistono chiari benefici con l'utilizzo della ventilazione continua a pressione positiva delle vie aeree (CPAP) sia in termini di sopravvivenza che di rischio di ricovero ospedaliero.

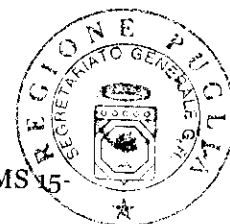
### **Chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS)**

Il vantaggio della chirurgia sulla terapia medica è più significativo tra i pazienti con enfisema predominante ai lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico prima del trattamento.

Rispetto al trattamento medico, la LVRS determina un miglioramento della sopravvivenza (54% verso 39.7%) in pazienti con grave enfisema dei lobi superiori e bassa capacità all'esercizio fisico dopo la riabilitazione (**Evidenza A**)

### **Riduzione broncoscopica del volume polmonare (BLVR).**

I pochi dati di letteratura dicono che in pazienti con BPCO con grave limitazione del flusso aereo (VEMS 45% del predetto), enfisema eterogeneo alle scansioni TC e iperinsufflazione (Capacità Polmonare Totale, CPT, >100% del predetto e Volume Residuo, VR, >150% del predetto), la BLVR ha mostrato di offrire modesti miglioramenti della funzione polmonare, della tolleranza allo sforzo e dei sintomi a costo di più frequenti riacutizzazioni di BPCO, polmoniti ed emottisi dopo l'impianto. Dati ulteriori sono necessari per definire la tecnica ottimale e la selezione dei pazienti



## Trapianto polmonare.

In pazienti opportunamente selezionati con BPCO molto grave, il trapianto polmonare ha mostrato di migliorare la qualità di vita e la capacità funzionale.

I criteri raccomandati per l'inserimento nella lista di attesa includono un indice BODE di 7-10 e almeno uno dei criteri seguenti: storia di riacutizzazione con ipercapnia acuta ( $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ); ipertensione polmonare, cuore polmonare, oppure entrambi nonostante l'ossigenoterapia; VEMS  $< 20\%$  del predetto con DLCO  $\leq 20\%$  del predetto oppure distribuzione omogenea (**Evidenza C**).

## Follow up dei pazienti e ruolo del MMG

In termini assolutamente orientativi ed al fine di puntualizzare che:

- il MMG è la figura centrale del follow up
- lo specialista PNEUMOLOGO integra il follow up con esami specialistici complessi e con consulenze periodiche in sinergia con il MMG
- il follow up dei pazienti con BPCO è fondamentale
- il follow up deve essere tanto più stringente quanto più il paziente è grave

si propone la seguente flow chart:



PRESTAZIONI	Monitoraggio della Bronchite Cronica (senza ostruzione) e della BPCO lieve (FEV <sub>1</sub> /VC < 95% e FEV <sub>1</sub> > 80%) asintomatica	Monitoraggio della BPCO con FEV <sub>1</sub> < 80%, dispnea da sforzo eventuali comorbidità	Monitoraggio della BPCO con FEV <sub>1</sub> < 60% con dispnea da sforzo, frequenti riacutizzazioni e comorbidità	Monitoraggio della BPCO con FEV <sub>1</sub> < 50% con insufficienza respiratoria e con comorbidità
	Biennale	Annuale	Annuale	Annuale
Diassuefazione tabagica, se fumatore	tutti e/o centro antifumo	tutti e/o centro antifumo	tutti e/o centro antifumo	tutti e/o centro antifumo
Valutazione clinica (incluso indice di massa corporea, BMI, eventuale uso di questionari) e dei fattori di rischio	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista
Pulsossimetria	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista
Spirometria semplice	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista
Consulenza pneumologica	specialista pneumologo in caso di dubbio diagnostico	specialista pneumologo	specialista pneumologo	specialista pneumologo
Spirometria globale	laboratorio specialistico (*)	laboratorio specialistico	laboratorio specialistico	laboratorio specialistico
Misura della capacità di diffusione (DLCO)		laboratorio specialistico	laboratorio specialistico	laboratorio specialistico (*)
Rx torace (*)	radiologia	radiologia	radiologia	radiologia
ECG (*)	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista	MMG, specialista
ECG-ecocardiogramma		specialista	specialista struttura specialistica	specialista struttura specialistica
Erogasanalisi arteriosa			laboratorio specialistico	laboratorio specialistico
Test del cammino dei 6 minuti		laboratorio specialistico	laboratorio specialistico	laboratorio specialistico (*)
Saturazione O <sub>2</sub> notturna (*)		laboratorio specialistico	laboratorio specialistico	laboratorio specialistico (*)
Altre consulenze o indagini (*)		altre consulenze o indagini (*)	altre consulenze o indagini (*)	altre consulenze o indagini (*)
		Il medico di medicina generale è responsabile del monitoraggio della terapia cronica: ogni 6 mesi rivaluta ambulatorialmente il paziente, effettua controlli della SatO <sub>2</sub> in caso di riacutizzazione e nei due mesi successivi, lo invia allo specialista, in caso di variazioni persistenti del quadro clinico.	Il medico di medicina generale è responsabile del monitoraggio della terapia cronica: rivaluta il paziente ambulatorialmente ogni 3 mesi, invia subito allo specialista in caso di riacutizzazioni. Lo specialista pneumologo è responsabile della gestione delle riacutizzazioni in fase acuta e fino al recupero della stabilità.	Il medico di medicina generale è responsabile del monitoraggio della terapia cronica: rivaluta il paziente al massimo ogni 2 mesi, invia immediatamente allo specialista in caso di riacutizzazione o di comparsa di nuovi segni e sintomi. Lo specialista pneumologo è responsabile della gestione delle riacutizzazioni fino alla loro stabilizzazione e monitoraggio e comorbidità, avvalendosi delle necessarie consulenze.
	(*) semestrale		(*) quando indicato	

12

### Audit periodico

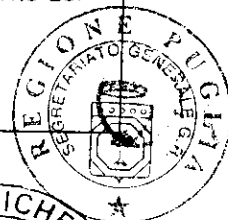
E' opportuno che il MMG rivaluti periodicamente la propria pratica professionale al fine di migliorare l'appropriatezza di tutti i processi di cura. A tale scopo si segnalano alcuni indicatori coerenti con i criteri definiti dal PDT regionale.

1. prevalenza dei pazienti con diagnosi di BPCO nella propria popolazione assistita
2. proporzione di assistiti con valutazione della abitudine al fumo
3. proporzione di pazienti con diagnosi di BPCO ed in trattamento farmacologico che hanno eseguito almeno una spirometria negli ultimi 3 anni
4. proporzione di pazienti con diagnosi di BPCO trattati con uno o più farmaci broncodilatatori
5. proporzione di pazienti con diagnosi di BPCO trattati con corticosteroidi inalatori classificati negli stadi C e D (stadio GOLD 3/4 e/o almeno 2 riacutizzazioni nel corso dell'ultimo anno)



## PUNTI CHIAVE PER LA TERAPIA DELLA BPCO STABILE

- 1) L'identificazione e la riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio sono misure importanti nella prevenzione e nel trattamento della BPCO. Tutti i soggetti che fumano dovrebbero essere incoraggiati a smettere.
- 2) Il solo livello di VEMS descrive in modo inadeguato l'impatto della malattia sui pazienti e per tale ragione andrebbe inserito un trattamento personalizzato dei sintomi e del rischio futuro di riacutizzazioni nella strategia terapeutica della BPCO stabile.
- 3) La terapia farmacologica è utilizzata per ridurre i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.
- 4) I farmaci esistenti per la BPCO non hanno mostrato di modificare il declino della funzione polmonare a lungo termine che rappresenta il segno distintivo della malattia.
- 5) Sia per i b2-agonisti che per gli anticolinergici, le molecole a lunga durata d'azione sono da preferire alle molecole a breve durata d'azione. In base all'efficacia e agli effetti collaterali i broncodilatatori inalatori sono da preferire ai broncodilatatori orali.
- 6) Il trattamento a lungo termine con corticosteroidi inalatori in aggiunta ai broncodilatatori a lunga durata d'azione è raccomandato in pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni, ed in pazienti con fenotipo misto ( BPCO - ASMA ): in questi ultimi pazienti il trattamento con corticosteroidi inalatori in aggiunta ai b2-agonisti a lunga durata di azione deve essere iniziato indipendentemente dalla fascia di gravità della malattia.
- 7) La monoterapia a lungo termine con corticosteroidi orali o inalatori non è raccomandata nella BPCO.
- 8) L'inibitore della fosfodiesterasi-4, il roflumilast, può essere utilizzato per ridurre le riacutizzazioni in pazienti con VEMS <50% del predetto, bronchite cronica e frequenti riacutizzazioni.
- 9) I vaccini anti-influenzali possono ridurre il rischio di malattie gravi e morte in pazienti con BPCO.
- 10) Attualmente l'impiego di antibiotici non è indicato nella BPCO, tranne che per trattare riacutizzazioni infettive di BPCO e altre infezioni batteriche.
- 11) Tutti i pazienti con BPCO che presentano difficoltà respiratoria quando camminano a passo normale in piano sembrano trarre beneficio dalla riabilitazione respiratoria e dal mantenimento dell'attività fisica, migliorando la loro tolleranza allo sforzo e la loro qualità di vita, con riduzione dei sintomi di dispnea e fatica



## La telemedicina

La gestione della cronicità e la continuità assistenziale si avvalgono dell' utilizzo di tecnologie innovative quali la telemedicina e la teleassistenza. Esse garantiscono il collegamento tra centri di diverse specialità, il dialogo con il paziente a domicilio, l'assistenza in zone remote, l'intervento nelle emergenze. Inoltre migliorano l'interazione tra territorio e strutture pneumologiche di riferimento, riducendo a volta la necessità di spostamento dei pazienti.

Gli obiettivi della telemedicina sono:

- Migliorare la qualità di vita dei pazienti
- Migliorare la qualità di vita dei familiari
- Aumentare il grado di sicurezza domiciliare del paziente
- Evitare le riospedalizzazioni
- Ridurre le visite ambulatoriali del medico di medicina generale
- Ridurre le visite ambulatoriali dello specialista pneumologo
- Ridurre gli spostamenti ed i costi ad essi correlati

Gli strumenti diagnostici di interesse pneumologico che si possono avvalere più facilmente oggi della telemedicina sono:

- saturimetria
- saturimetria notturna
- controllo a distanza dei ventilatori domiciliari



## TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI DELLA BPCO

### DEFINIZIONE

Oggi la diagnosi di una riacutizzazione è basata esclusivamente sulla presentazione clinica del paziente. Una riacutizzazione di BPCO è un evento acuto caratterizzato da peggioramento dei sintomi respiratori del paziente (dispnea di base, tosse e/o produzione di escreato) che va oltre la normale variazione giornaliera e porta a un cambiamento nel trattamento.

Le riacutizzazioni possono presentarsi con un quadro clinico di diversa gravità anche in relazione alla severità della malattia di base.

Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi importanti nel corso della malattia in quanto:

- Influenzano negativamente la qualità di vita del paziente
- Accelerano il tasso di declino della funzione polmonare
- Sono associate a significativa mortalità, in particolare quelle che richiedono ricovero ospedaliero
- Presentano elevati costo socio-economici

### VALUTAZIONE DI GRAVITA'

Essa si basa su dati **anamnestici**:

- *Gravità della BPCO basata sulla limitazione del flusso aereo*
- *Durata del peggioramento oppure nuovi sintomi*
- *Numero di precedenti episodi (totali/ricoveri ospedalieri)*
- *Comorbidità*
- *Terapia in atto*
- *Precedente utilizzo di ventilazione meccanica*

e su dati **clinici attuali**

- *Uso di muscoli respiratori accessori*
- *Movimenti paradossi della parete toracica*
- *Peggioramento oppure cianosi centrale di nuova insorgenza*
- *Sviluppo di edema periferico*
- *Instabilità emodinamica*
- *Stato mentale deteriorato*

Gli esami suggeriti per valutare la gravità della riacutizzazione sono:

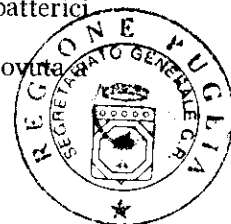
- 1) La **pulsossimetria** è utile per monitorare e/o aggiustare il supplemento di ossigenoterapia.
- 2) La **emogasanalisi** è di vitale importanza se viene sospettata la coesistenza di insufficienza respiratoria acuta oppure acuta su cronica (  $PaO_2 < 60$  mmHg ) con o senza  $PaCO_2 > 50$  mmHg in aria ambiente)]. La valutazione dello stato acido-base è necessario prima di iniziare la ventilazione meccanica.
- 3) Valutazione dell' **espettorato**. La presenza di espettorato purulento durante una riacutizzazione è un'indicazione sufficiente per iniziare un trattamento antibiotico empirico.

Circa 1/4 dei pazienti presentano una causa virale, 1/4 una causa batterica, 1/4 una causa mista batterica e virale, 1/4 presentano invece una etiologia ignota

La purulenza dell'espettorato non indica necessariamente una etiologia solo batterica

L'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e la *Moraxella catarrhalis* sono i patogeni batterici più comuni coinvolti in una riacutizzazione.

Nei pazienti con  $FEV_1 < 50\%$  e frequenti riacutizzazioni l'etiologia può più frequentemente essere dovuta a germi Gram - difficili quali lo *Pseudomonas aeruginosa*.



Se una riacutizzazione infettiva non risponde al trattamento antibiotico iniziale, andrebbero eseguiti un **esame culturale** dell'espettorato e un antibiogramma

- 3) La **radiografie del torace** è utile per escludere diagnosi alternative.
- 4) Un **ECG** può essere di aiuto nella diagnosi di coesistenti problemi cardiaci.
- 5) La spirometria non è raccomandata durante una riacutizzazione in quanto può essere difficile da eseguire e le misurazioni non sono sufficientemente accurate.

Distinguiamo:

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE LIEVE

La riacutizzazione può definirsi lieve quando vi è un incremento lieve della dispnea senza incremento della tosse e dell'espettorato e della purulenza dello stesso.

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE MODERATA

La riacutizzazione può definirsi moderata quando vi è un incremento marcato della dispnea, incremento della tosse produttiva con espettorato purulento.

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE SEVERA

La riacutizzazione può definirsi severa quando vi è una saturazione ossiemoglobinica  $\leq 90\%$ , una riduzione della saturazione ossiemoglobinica - se il paziente era già in ossigenoterapia - o la presenza di gravi comorbidità ( es.: scompenso cardiaco o aritmie di recente insorgenza ).

## TERAPIA

Le indicazioni successive partono dal presupposto che la BPCO stabile sia adeguatamente trattata

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE LIEVE

In tal caso, si devono valutare le seguenti opzioni:

- **Inserire SABA più frequentemente**
- **Aumentare il dosaggio del broncodilatatore long-acting**
- **Associare un broncodilatatore long-acting diverso a massimo dosaggio**

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE MODERATA

In tal caso si deve:

- **Associare STEROIDE per via generale**  
I corticosteroidi sistemici riducono la durata della convalescenza, migliorano la funzione polmonare (VEMS) e l'ipossiemia arteriosa (PaO<sub>2</sub>) (Evidenza A), riducendo il rischio di recidiva precoce, fallimento del trattamento e durata della degenza ospedaliera.  
Un dosaggio di 30-40 mg di prednisolone al giorno per 10-14 giorni è raccomandato (Evidenza D).

- **Associare ANTIBIOTICO se vi è purulenza dell'espettorato**  
La durata raccomandata della terapia antibiotica è solitamente di 5-10 giorni (Evidenza D).

La scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi sulla resistenza batterica locale.  
Solitamente il trattamento antibiotico iniziale è **un'aminopenicillina con o senza acido clavulanico**, un **macrolide** oppure una **tetraciclina** ( in Italia scarsamente utilizzata )





In pazienti con frequenti riacutizzazioni, grave ostruzione bronchiale, riacutizzazioni che richiedono ospedalizzazione o ventilazione meccanica, andrebbero eseguiti esami colturali sull'espettorato. Comunque la scelta dell' antibiotico deve prevedere l'utilizzo di farmaci attivi anche sui Gram - ( **cefalosporine di 3a o 4a generazione, fluorochinoloni** )  
La via di somministrazione (orale o endovenosa) dipende dalla capacità del paziente a deglutire e dalla farmacocinetica dell'antibiotico, anche se è da preferire la somministrazione orale. Miglioramenti della dispnea e della purulenza dell'espettorato indicano il successo clinico.

#### ❖ RIACUTIZZAZIONE SEVERA

In questi casi si deve:

- **ospedalizzare il paziente ( vedi prima )**
- **instaurare ossigenoterapia**
- **instaurare eventualmente ventilazione meccanica**

#### INDICAZIONI PER IL RICOVERO

Compatibilmente con le risorse locali, rappresentano indicazioni per il **ricovero in degenza ordinaria**:

- Saturazione ossiemoglobinica  $\leq 90\%$
- Aggravamento dell' ipercapnia/acidosi respiratoria
- Aumento marcato della intensità dei sintomi, come la comparsa improvvisa di dispnea a riposo
- Grave BPCO sottostante
- Comparsa di nuovi segni obiettivi (esempio, cianosi, edema periferico)
- Insuccesso di risposta della riacutizzazione all'iniziale trattamento medico
- Presenza di gravi comorbidità (esempio, scompenso cardiaco oppure aritmie di nuova insorgenza)
- Età avanzata
- Supporto domiciliare insufficiente
- Anamnesi di frequenti riacutizzazioni
- Incertezza nella diagnosi

Rappresentano indicazioni al **ricovero in terapia intensiva**:

- Grave dispnea che non risponde in modo adeguato alla terapia iniziale di emergenza
- Cambiamenti dello stato mentale (confusione, letargia, coma)
- Ipossiemia persistente o in peggioramento (  $PaO_2 < 40$  mmHg ) e/o acidosi respiratoria grave/in peggioramento (  $pH < 7.25$  ), nonostante il supplemento di ossigeno e la ventilazione non invasiva
- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Instabilità emodinamica
- Necessità di vasopressori

La possibilità del ricovero in terapia intensiva rende indispensabile che le UO di Pneumologia debbano prevedere al loro interno settings accreditati di terapia intensiva eventualmente differenziati per intensità di cura

1. **Unità di I LIVELLO ( dette anche di monitoraggio )**
2. **Unità di II LIVELLO ( dette anche Terapia intensiva intermedia respiratoria )**
3. **Unità di III LIVELLO ( dette anche Terapia intensiva respiratoria )**

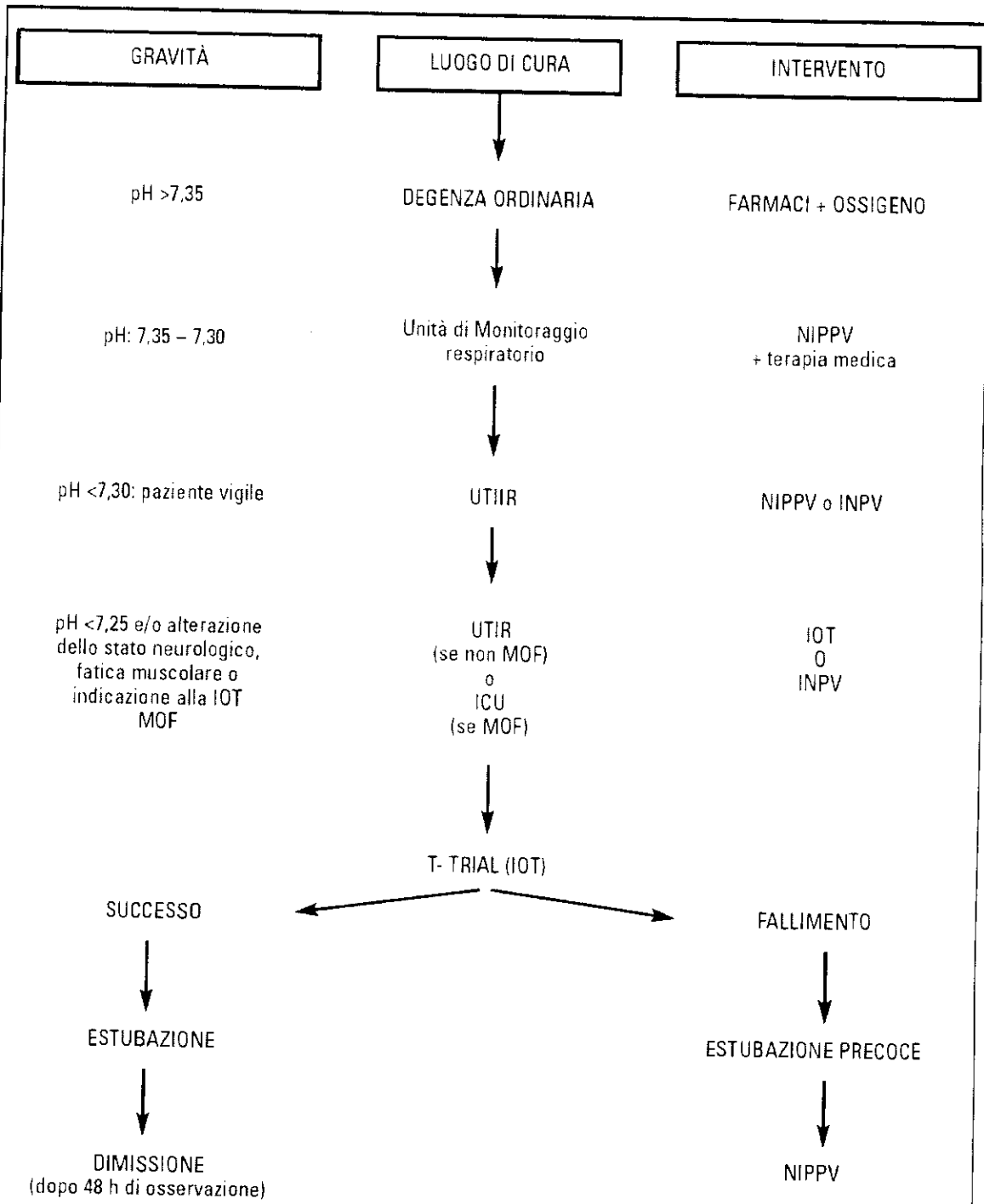
Esse si differenziano in base a vari parametri che sono di seguito riportati in tabella: rapporto infermiere/paziente per turno lavorativo, dotazione per ogni posto-letto, affezioni trattate, presenza medico di guardia, tipologia di ventilazione meccanica, etc.



<b>criteri maggiori</b>	<b>Unità di Terapia intensiva respiratoria</b>	<b>Unità di Terapia intensiva intermedia respiratoria</b>	<b>Unità di monitoraggio respiratorio</b>
rapporto infermiere/paziente per turno lavorativo	>1:3	1:3 o 1:4	1:5 o 1:6
dotazione per ogni letto	monitor polifunzionali** ventilatori da terapia intensiva	monitor polifunzionali** ventilatori meccanici (per VM non invasiva, con disponibilità di ventilatori da terapia intensiva)	monitor polifunzionali** ventilatori meccanici (per VM non invasiva)
affezioni trattate	insufficienza respiratoria mono organo o insufficienza di più organi	insufficienza respiratoria mono organo	insufficienza respiratoria mono organo
medico di guardia	24 ore/24 ore	disposizione immediata	su chiamata (all'interno dell'ospedale)
ventilazione meccanica	invasiva, non invasiva	non invasiva (invasiva se necessaria)	non invasiva (se necessaria)
personale medico	la responsabilità deve essere affidata a uno pneumologo esperto in ventilazione meccanica		
<b>criteri minori</b>			
broncoscopia	all'interno dell'Unità	all'interno dell'Unità	all'interno o all'esterno dell'Unità
strumentazione per emogasanalisi (ABGA)	all'interno dell'Unità	all'interno dell'Unità	all'interno o all'esterno dell'Unità
* tutti i criteri maggiori e almeno 1 dei minori devono essere soddisfatti per poter includere una Unità in uno dei tre livelli ** per il monitoraggio di ossimetria, ecg, PA non invasiva, frequenza respiratoria			



# CRITERI DI AMMISSIONE NELLE UNITA' DI CURE INTENSIVE RESPIRATORIE



**NB:** Verifica di emogasanalisi e condizioni neurologiche dopo 1 h di NIMV (NPPV o INPV):

- se c'è miglioramento proseguire con la NIMV fino allo svezzamento;

- se non c'è miglioramento procedere a intubazione, programmando estubazione precoce e quindi NPPV fino allo svezzamento.

NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; IOT: Intubazione orotracheale; INPV: Ventilazione a pressione negativa intermittente; ICU: intensive care unit

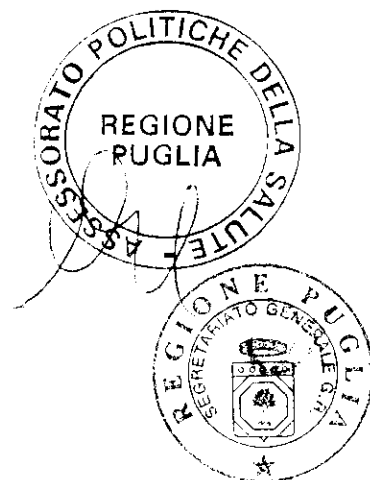


Si deve ricorrere alla **ventilazione non invasiva** nei seguenti casi:

- Acidosi respiratoria (pH arterioso  $\leq 7.35$  e/o  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg)
- Grave dispnea con segni clinici suggestivi di fatica dei muscoli respiratori, aumento del lavoro respiratorio, oppure entrambi, utilizzo di muscoli respiratori accessori, movimento paradossso addominale oppure retrazione degli spazi intercostali

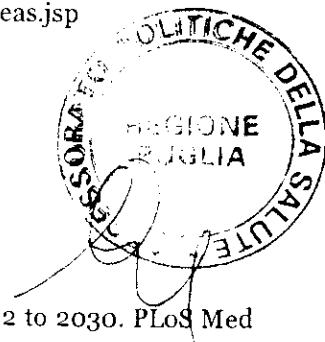
Si deve ricorrere alla **ventilazione invasiva** nei seguenti casi:

- Incapacità a tollerare la VMNI oppure insuccesso della VMNI doo 1-2 ore
- Arresto respiratorio o cardiaco
- Pause respiratorie con perdita di coscienza
- Riduzione dello stato di coscienza, agitazione psicomotoria non adeguatamente controllata dai sedativi
- Aspirazione massiva
- Impossibilità persistente a rimuovere le secrezioni respiratorie
- Frequenza cardiaca  $< 50$  minuto con perdita dello stato di vigilanza
- Grave instabilità emodinamica senza risposta ai fluidi e ai farmaci vasoattivi
- Gravi aritmie ventricolari
- Ipossiemia pericolosa per la vita in pazienti instabili per tollerare la VMNI

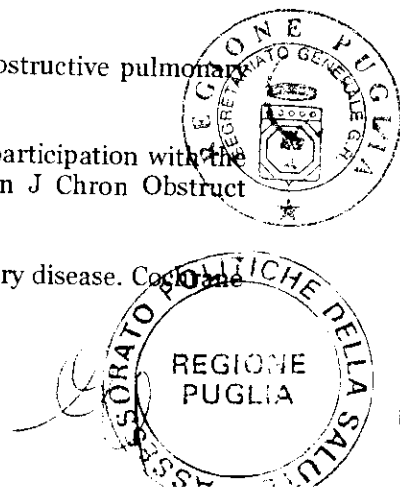


## BIBLIOGRAFIA

- La gestione clinica integrata della BPCO - documento 2011 AIMAR,AIPO,SIMER,SIMG
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Updated 2013 - Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187:347-365
- Guida española de la EPOC - Arch. Bronconeumol. 2012;48:247-257
- La Salute del Respiro, Franco Angeli Editore 2009; <http://www.salute.gov.it/siveas/siveas.jsp>
- 2011 PROGETTO LIBRA [www.goldcopd.it](http://www.goldcopd.it)
- Katz PM, Pegoraro V Farmaco-economia e percorsi terapeutici 2009; 10(4)
- Dal Negro R.W. et al. Respiratory Medicine 2008;
- Dal Negro R.W. et al.- Ther. Adv. Respir. Dis., 2009
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
- Soler-Cataluna et al., Thorax 2005;60:925-931
- Balcells et al. Respir Med 2009; 103: 1293-1302; [24] Linee Guida AIPO-AIMAR-SIMER-FIMMG 2012
- Toward a revolution in COPD Health (TORCH) study
- Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) study
- Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J 2003;41:46S-53S.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007;29:1224-38
- Hurst JR, et al. N Engl J Med. 2010;363:1128-38
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:332-8.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. Eur Respir J 2004;23:698-702.
- Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. BMC Pulmonary Medicine 2011;11:42
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1819-23
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000;320:1297-303.



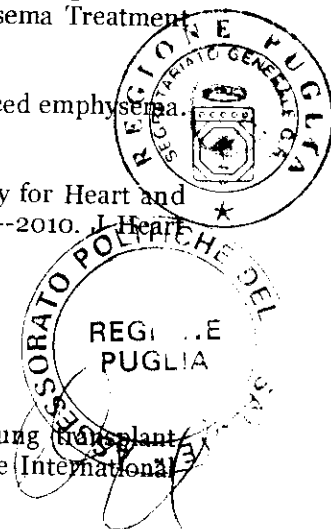
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33
- H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007;101:2395-401.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
- van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46:355-9.
- Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
- Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.
- Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
- 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.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
- Konmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *The European Respiratory Journal: official journal of the European Respiratory Society for Clinical Respiratory Physiology* 2011;37:273-9.
- van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;CD002876.
- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *In J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
- Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2002;4:CD003902.



- Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
- Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
- The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
- Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
- Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250  $\mu$ g)/salmeterol (50  $\mu$ g) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
- Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
- Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
- Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
- Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomised controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.



- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-84.
- Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
- Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
- Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficiency of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95
- Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
- Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
- Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31
- Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
- Scirba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
- Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
- Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.





- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;41:46S-53S.
- Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29:1224-38.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
- 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.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> 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;164:358-64.
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
- Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.

