

GESTIONE DEL PAZIENTE CON BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

2.1 Prefazione alle linee di indirizzo per le BPCO

Questo documento è stato elaborato sulla base di una sintesi delle più attuali linee guida e PDTA in materia di BPCO: sono stati presi in considerazione, tra gli altri, la Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S), le ASL di Milano, Milano 2, Monza-Brianza, Bergamo e Como.

2.2 BPCO: definizione della patologia

2.2.1 Diagnosi

DEFINIZIONE DI BPCO

Una malattia prevenibile e curabile caratterizzata da una ostruzione cronica al flusso d'aria nelle vie aeree intratoraciche persistente ed evolutiva

La presenza di un rapporto FEV1/FVC inferiore a 0.70, dimostrata da un esame spirometrico eseguito dopo la somministrazione di un broncodilatatore, è criterio necessario per confermare il sospetto clinico di malattia

2.2.2 Il percorso diagnostico

DIAGNOSI DI BPCO

- Considerare la possibilità di BPCO in tutti i fumatori ed ex-fumatori di età superiore ai 40 anni
- Considerare la possibilità di BPCO in pazienti con malattie extrapolmonari legate al fumo

RACCOMANDAZIONE

IIA

IA

INDAGINI STANDARD	note
<ul style="list-style-type: none"> • Visita medica MMG • Spirometria semplice FVC (capacità vitale forzata) FEV₁/FVC dopo broncodilatatore 	<p>Alla diagnosi e come da LG in uso) Positiva se < 0,7</p>
INDAGINI COMPLEMENTARI	note
<ul style="list-style-type: none"> • Volumi polmonari (capacità Vitale Inspiratoria, Capacità Inspiratoria, Volume Residuo, Capacità Polmonare Totale) • Saturimetria percutanea • Emogasanalisi • Rx torace • TC ad alta risoluzione • Test diffusione CO • Dosaggio ematico alfa-1 antitripsina • Saturimetria notturna • Monitoraggio cardio-respiratorio (+ polisonnografia) • Test del cammino per 6 minuti + saturimetria • Test da sforzo cardiopolmonare 	<p>(in caso di patologie polmonari complesse)</p> <p>(per diagnosticare l'insufficienza respiratoria quando SatHbO₂<95%) (per diagnosi differenziale)</p> <p>(per approfondimento, diagnosi differenziale ed interventi chirurgici)</p> <p>(per diagnosi differenziale) (per diagnosi differenziale) (per diagnosi di apnee notturne)</p> <p>(misura della capacità funzionale) (per follow-up, per valutazione performance fisica pro riabilitazione respiratoria, per diagnosi differenziale)</p>

2.2.3 Scale di valutazione per la stadiazione

La stadiazione della gravità della BPCO è effettuata tramite:

- FEV₁ (LG GOLD 2011)

FEV1%	Gravità
>= 80%	Lieve: Non compromissione delle attività quotidiane e della respirazione; a volte, tosse cronica e produzione di escreato
79,9%-50%	Moderata: Dispnea tipicamente da sforzo. Iniziale limitazione delle attività quotidiane. Possono essere presenti anche tosse ed espettorazione
49,9%-30%	Grave: Maggiore dispnea, ridotta tolleranza allo sforzo anche minimo. Tosse ed espettorazione sistematici
<30%	Molto grave: Con insufficienza respiratoria cronica. A questo stadio la qualità della vita è significativamente alterata e le riacutizzazioni possono mettere a rischio la vita stessa.

- Grado di dispnea cronica (Scala MRC)

GRADI DI DISPNEA CRONICA	
1.	Dispnea per esercizio intenso
2.	Dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita
3.	Impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura
4.	Necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura
5.	Impossibilità ad uscire di casa a causa della dispnea

- Definizione di dispnea (Scala MRC)

FEV1%	Gravità
LIEVE	se presente quando si marcia frettolosamente in piano o si cammina in leggera salita
MODERATA	se non si tiene il passo nella marcia con un coetaneo ovvero se bisogna interrompere la marcia dopo 100 metri o dopo pochi minuti
GRAVE	se impedisce al paziente di uscire di casa o insorge già durante il suo vestirsi o svestirsi

- Integrazione tra FEV1, dispnea, stato nutrizionale (BMI: indice di massa corporea), performance fisica (test del cammino su 6 minuti – 6 MWI) e punteggio BODE (indice prognostico di mortalità)

STADIAZIONE PER INDICE BODE				
TEST DIAGNOSTICI	PUNTEGGIO "BODE INDEX"			
	0	1	2	3
VEEMS (% teorico)	>65%	50%-64%	36%-49%	<35%
Distanza percorsa in 6 minuti (metri)	>350	250-349	150-249	<149
Grado di dispnea (MRC)	0-1	2	3	4
BMI	>21	<21		

BODE INDEX PER LA PROGNOSI DI MORTALITA'

- **(0-2 punti):** mortalità a 52 mesi circa 20%
- **(3-4 punti):** mortalità a 52 mesi circa 30%
- **(0-2 punti):** mortalità a 52 mesi circa 40%
- **(0-2 punti):** mortalità a 52 mesi circa 80%

2.2.4 Diagnosi differenziale

DIAGNOSI DIFFERENZIALE BPCO

- Asma
- Bronchiectasie
- Insufficienza cardiaca congestizia
- TBC
- Bronchiolite obliterante
- Panbronchiolite diffusa
- Pneumopatie infiltrative diffuse
- Tumori del polmone

2.3 Bibliografia essenziale

[Per la bibliografia essenziale di questa sezione, si rimanda alla "parte d" della sezione bibliografica in calce.]

2.4 Criteri

2.4.1 Criteri di inclusione

CRITERI DI INCLUSIONE

Diagnosi accertata di BPCO

2.4.2 Criteri di ospedalizzazione

In caso di riacutizzazione, valutare il ricovero in caso di:

PAZIENTI CON BPCO RIACUTIZZATA

- Inadeguata o mancata risposta al trattamento instaurato a domicilio
- Presenza di comorbidità ad elevato rischio (polmonite, aritmia cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito, insufficienza epatica o renale) o di età molto avanzata del paziente
- Anamnesi di frequenti riacutizzazioni
- Aumento notevole della dispnea e/o insorgenza di nuovi segni (cianosi, edemi periferici, aritmie cardiache)
- Aggravamento della ipossiemia
- Aggravamento della ipercapnia
- Alterazioni dello stato mentale
- Mancanza o inaffidabilità della assistenza familiare
- Incertezza nella diagnosi

2.4.3 Criteri di invio allo specialista

CRITERI DI INVIO ALLO SPECIALISTA

- Pazienti in stadio 3 e 4
- Follow-up della BPCO trattata non complicata
- Riacutizzazione di BPCO

2.5 La terapia della BPCO

2.5.1 Abolizione o riduzione dei fattori di rischio

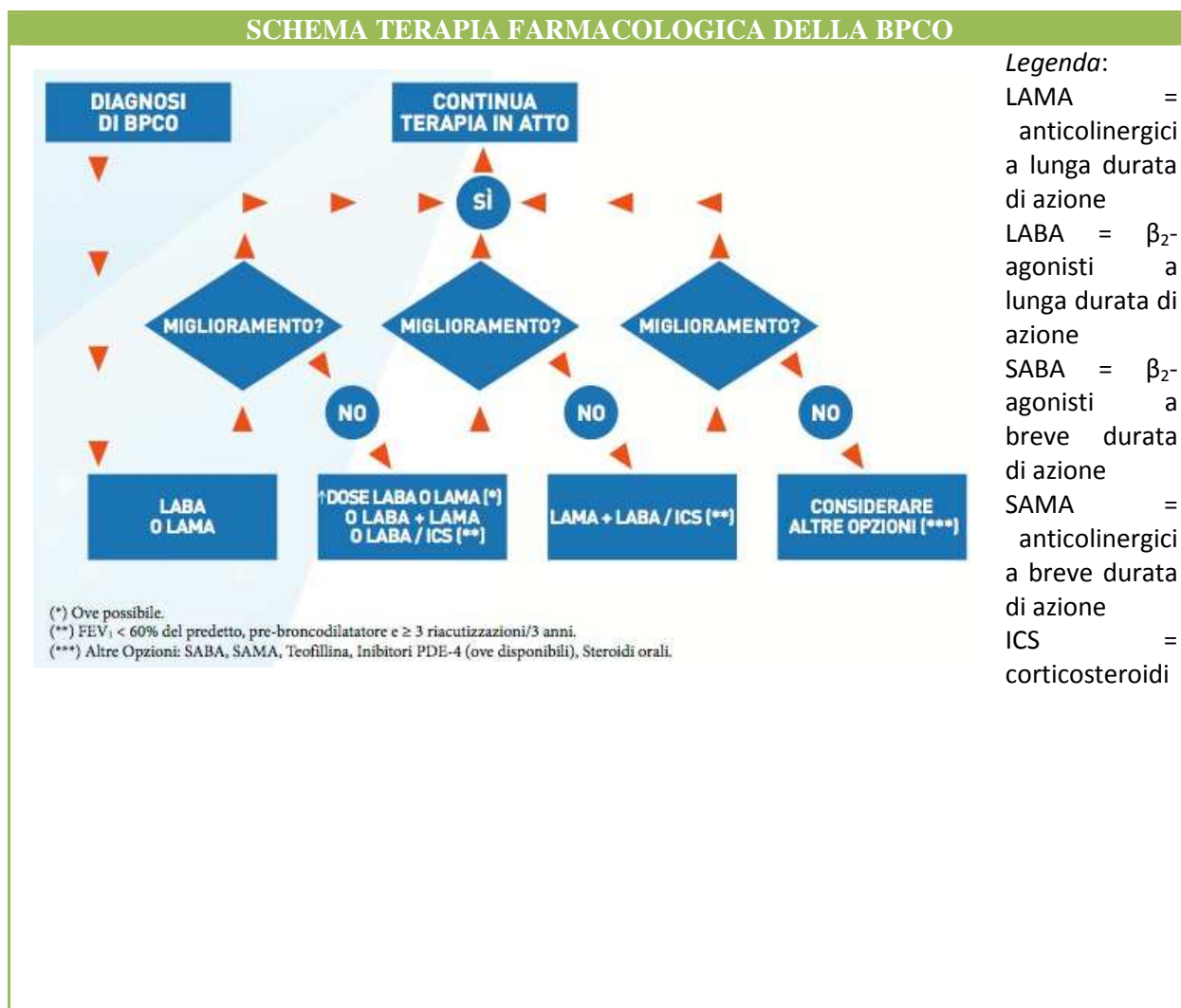
L'azione educativa ed informativa deve essere rivolta verso:

- Inquinamento ambientale ed esposizione professionale
- Disassuefazione da fumo

RACCOMANDAZIONI RIDUZIONE FATTORI DI RISCHIO	GRADAZIONE
<ul style="list-style-type: none"> L'intervento educativo sul paziente e i suoi familiari con supervisione e supporto basato su principi di auto trattamento specifici per la malattia ha una sua validità e deve costituire parte integrante del trattamento della BPCO 	A
<ul style="list-style-type: none"> La cessazione del fumo è una misura terapeutica essenziale e un intervento minimo volto a favorire la cessazione del fumo dovrebbe essere effettuato in tutti i pazienti fumatori, tenendo presente che interventi più complessi anche con supporto farmacologico possono ottenere percentuali maggiori di astinenza dal fumo. 	A

RACCOMANDAZIONI DISSUEFAZIONE DA FUMO (ERS Task Force)
<ol style="list-style-type: none"> La disassuefazione dal fumo è uno dei più importanti provvedimenti sanitari che possono essere messi in atto non soltanto per prevenire ma anche per curare le malattie polmonari croniche. Ai pazienti fumatori che si rivolgono allo specialista pneumologo per una patologia respiratoria acuta verrà fornita un'assistenza per smettere di fumare qualificata come intervento minimo (o delle 5 "A"). Per i pazienti fumatori affetti da malattie polmonari croniche, incluso il cancro, la disassuefazione dal fumo è misura terapeutica essenziale e dovrebbe essere assicurata a tutti i malati di tali patologie. Il trattamento per la disassuefazione va proposto in modo attivo a tutti i pazienti di questo gruppo come terapia causale, allo stesso modo e con la stessa convinzione degli altri farmaci respiratori. Il maggiore grado di evidenza possibile sostiene la conclusione che la terapia farmacologica (con NRT, bupropione e vareniclina) è da considerare trattamento di prima linea per la disassuefazione dal fumo, che va quindi prescritta a ogni fumatore che tenti di smettere, tranne i casi nei quali sussistano controindicazioni. La vareniclina risulta il farmaco più efficace e alcune formulazioni di NRT quello più maneggevole. La terapia comportamentale può essere fornita direttamente dallo specialista pneumologo oppure da enti o strutture individuate in base alla loro competenza e alla loro accessibilità. Le visite periodiche di controllo della patologia (acuta o cronica) dovranno servire a valutare, oltre alle condizioni respiratorie anche l'astensione effettiva dal fumo. Vi è evidenza che questi controlli periodici migliorano il tasso di successo nel lungo periodo. Eventuali recidive andranno trattate e non saranno motivo di interruzione della sequenza di controlli e/o di abbandono da parte del paziente del piano terapeutico.

2.5.2 Percorso di Terapia farmacologica



Fonte: "La gestione clinica integrata della BPCO", Burson-Marsteller, Roma 2011

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA BPCO IN BASE AL LIVELLO DI GRAVITA'



Fonte: "BPCO – Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia", Age.na.s., 2010

INDICAZIONI DI TERAPIA FARMACOLOGICA	RACCOMANDAZIONE
<ul style="list-style-type: none"> L'associazione LABA + ICS è in grado di ridurre la velocità del decadimento funzionale respiratorio 	IB
<ul style="list-style-type: none"> L'inalazione di broncodilatatori attenua la sintomatologia e può aumentare la capacità di esercizio 	IA
<ul style="list-style-type: none"> La somministrazione di glucocorticoidi deve essere presa in considerazione nei pazienti con BPCO grave con frequenti esacerbazioni 	IA
<ul style="list-style-type: none"> La somministrazione sistemica di corticosteroidi anche a basse dosi nella BPCO stabile non è consigliata 	I
<ul style="list-style-type: none"> Non è raccomandato l'uso di glucocorticoidi sistemici a lungo termine 	I
<ul style="list-style-type: none"> La somministrazione di glucocorticoidi deve essere presa in considerazione nei pazienti con BPCO grave con frequenti esacerbazioni 	IA
<ul style="list-style-type: none"> Le metilxantine possono essere indicate nei pazienti che rimangono significativamente sintomatici nonostante la terapia con broncodilatatori inalatori 	I
<ul style="list-style-type: none"> I broncodilatatori a breve durata d'azione, al bisogno, sono indicati nelle forme lievi e in aggiunta ad altri farmaci in tutti gli stadi della malattia 	B
<ul style="list-style-type: none"> Nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso di broncodilatatori a breve durata di azione bisogna aggiungere broncodilatatori a lunga durata di azione, che si sono dimostrati superiori a una combinazione di broncodilatatori a breve durata 	A
<ul style="list-style-type: none"> Nei pazienti che permangono sintomatici nonostante la terapia bisogna intensificare il trattamento inalatorio includendo broncodilatatori a lunga durata di azione e/o una terapia di combinazione che li comprenda 	A
<ul style="list-style-type: none"> La teofillina dovrebbe essere usata solo dopo aver effettuato un periodo di trattamento con broncodilatatori per via inalatoria a breve e lunga durata di azione, o in pazienti che non sono capaci di usare la terapia inalatoria 	C
<ul style="list-style-type: none"> Il test di reversibilità con corticosteroidi orali non deve essere usato per predire la risposta agli ICS e selezionare i pazienti cui prescrivere terapia con ICS 	A
<ul style="list-style-type: none"> Non è consigliata normalmente nella BPCO una terapia di mantenimento con corticosteroidi orali, se non a seguito di una riacutizzazione, nel qual caso la terapia orale deve essere sospesa il prima possibile 	D
<ul style="list-style-type: none"> Qualora si debba effettuare una terapia a lungo termine con steroidi orali è necessario iniziare un trattamento profilattico della osteoporosi, specie se il paziente ha un'età superiore ai 65 anni 	C

<ul style="list-style-type: none"> • Gli ICS dovrebbero essere prescritti ai pazienti con FEV1 <50% del predetto che accusino in un anno 2 o più episodi di riacutizzazione con necessità di antibiotici o corticosteroidi per os 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Se il paziente permane sintomatico mentre è in mono-terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione, bisogna iniziare una terapia di combinazione con varie classi farmacologiche secondo le varie disponibilità attuali 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Gli inalatori dovrebbero essere prescritti solo dopo che il paziente ne ha compreso il funzionamento e si è esercitato al loro uso, dimostrando un soddisfacente utilizzo dell'erogatore. Tale capacità deve essere testata progressivamente nel tempo, se necessario anche con nuove sedute di insegnamento. 	B

2.5.3 Terapia con altri farmaci

INDICAZIONI DI TERAPIA CON ALTRI FARMACI	RACCOMANDAZIONE
<ul style="list-style-type: none"> • La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata in tutti i pazienti affetti da BPCO 	A
<ul style="list-style-type: none"> • La vaccinazione antipneumococcica dovrebbe essere fatta almeno una volta nei pazienti con BPCO ed eventualmente ripetuta una volta in quelli a maggior rischio; tale vaccinazione dovrebbe essere fatta anche nei pazienti giovani ma con rilevanti alterazioni funzionali respiratorie 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Non vi è al momento sufficiente evidenza per una profilassi antibiotica ciclica nella BPCO stabile 	D
<ul style="list-style-type: none"> • La terapia mucolitica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con cronica produzione di abbondante muco, e proseguita se vi è un miglioramento sintomatico 	B/C
<ul style="list-style-type: none"> • Non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare una terapia con antiossidanti o con immunostimolanti 	D
<ul style="list-style-type: none"> • L'approccio terapeutico alla BPCO stabile non deve prevedere antitussivi. 	D

2.5.4 Ossigenoterapia e ventilazione non invasiva

RACCOMANDAZIONI ALLA OSSIGENOTERAPIA	GRADAZIONE
<ul style="list-style-type: none">L'ossigenoterapia a lungo termine (> 15h/die) prolunga la vita nei pazienti ipossiemicici (PaO₂<55mmHg)	IA

INDICAZIONI ALLA O ₂ TERAPIA CONTINUATIVA LTOT
<ul style="list-style-type: none">L'ossigenoterapia a lungo termine (> 15h/die) prolunga la vita nei pazienti ipossiemicici (PaO₂<55mmHg)
<ul style="list-style-type: none">PaO₂ tra 7,3 e 7,8 kPa (55-59 mmHg, SaO₂ < 89%) in presenza di ipertensione polmonare, cuore polmonare, edemi declivi, eritrocitosi (ematocrito > 55%), deficit cognitivo
<ul style="list-style-type: none">Nei pazienti in cui si è dimostrata una ipossiemia durante lo sforzo o durante la notte

RACCOMANDAZIONI ALLA VENTILAZIONE NON INVASIVA	GRADAZIONE
<ul style="list-style-type: none">La ventilazione non invasiva a pressione positiva è efficace per l'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica	IA

INDICAZIONI PER VENTILAZIONE NON INVASIVA DOMICILIARE IN BPCO STABILE
<ul style="list-style-type: none">Ossigenoterapia a lungo termineIpercapnia diurna rilevante e costanteEsclusione di una patologia terminaleStabilità dei gas ematiciEvidenza di una ipoventilazione notturnaScarsa qualità del sonno con frequenti risvegliIpoventilazione notturna controllata dalla NIPPVAppropriato supporto ed educazione e acquisita capacità da parte del pazienteAdeguate motivazione del pazienteFrequenti riacutizzazioni e ammissioni in UTI

2.6 Riabilitazione

Raccomandazioni per la PR (pneumologia riabilitativa)

INDICAZIONI ALLA PR	RACCOMANDAZIONE
L'allenamento all'esercizio fisico è una componente essenziale nel programma riabilitativo del paziente BPCO	IA
La riabilitazione polmonare migliora il sintomo dispnea nei pazienti BPCO	IA
La riabilitazione polmonare migliora la qualità della vita nei pazienti BPCO	IA
L'educazione dovrebbe far sempre parte del programma riabilitativo del paziente	IB
Ci sono scarse evidenze circa i benefici dell'intervento psicosociale come singola modalità terapeutica	IIC
La riabilitazione polmonare è costo efficace nel paziente BPCO	IIC

2.7 Bibliografia essenziale

[Per la bibliografia essenziale di questa sezione, si rimanda alla "*parte b*" della sezione bibliografica in calce]

2.8 Il follow-up

Percorso di monitoraggio della BPCO

PERCORSO DI MONITORAGGIO DELLA BPCO - CLASSE DI GRAVITA' 1									
	Prestazione	Codice nomenclatore	Codice CReG	ogni 6 mesi		ogni 12 mesi		ogni 24 mesi	
				MMG	Specialista	MMG	Specialista	MMG	Specialista
AMBULATORIALE	Valutazione clinica	8901	CREG_001					●	● In alternativa
	Saturimetria	89655	CREG_002					●	● In alternativa
	Spirometria semplice	89371	CREG_003					●	● In alternativa
	Valutazione pneumologica (se necessario)	8901 L							
	RX Torace (quando necessario)	87441							
	ECG e/o Ecocardio (quando necessario)								
LABORATORIO									
	Spirometria globale	89372							

PERCORSO DI MONITORAGGIO DELLA BPCO - CLASSE DI GRAVITA' 2									
	Prestazione	Codice nomenclatore	Codice CReG	ogni 6 mesi		ogni 12 mesi		ogni 24 mesi	
				MMG	Specialista	MMG	Specialista	MMG	Specialista
AMBULATORIALE	Valutazione clinica	8901	CREG_001	●					
	Saturimetria	89655	CREG_002	●					
	Spirometria semplice	89371	CREG_003			●			
	Valutazione pneumologica (quando necessario)	8901 L							●
	RX Torace (quando necessario)	87441							
	ECG e/o Ecocardio (quando necessario)								
LABORATORIO									
	Spirometria globale	89372							●
	Misura capacità di diffusione (DLCO)	89383							●

PERCORSO DI MONITORAGGIO DELLA BPCO - CLASSE DI GRAVITA' 3									
	Prestazione	Codice nomenclatore	Codice CReG	ogni 6 mesi		ogni 12 mesi		ogni 24 mesi	
				MMG	Specialista	MMG	Specialista	MMG	Specialista
AMBULATORIALE	Valutazione clinica	8901	CREG_001	●					
	Saturimetria	89655	CREG_002	●					
	Spirometria semplice	89371	CREG_003			●			
	Valutazione pneumologica	8901 L							●
	RX Torace (quando necessario)	87441							
	ECG	8952	CREG_004			●	● In alternativa		
	Ecocardio								●
LABORATORIO	Spirometria globale	89372							●
	Misura capacità di diffusione (DLCO)	89383							●
	Test del cammino (6 minuti) (quando necessario)	89442							
	Saturimetria notturna (quando necessario)								
	Emogasanalisi arteriosa (quando necessario)	89651							

PERCORSO DI MONITORAGGIO DELLA BPCO - CLASSE DI GRAVITA' 4									
	Prestazione	Codice nomenclatore	Codice CReG	ogni 3 mesi		ogni 6 mesi		ogni 12 mesi	
				MMG	Specialista	MMG	Specialista	MMG	Specialista
AMBULATORIALE	Valutazione clinica	8901	CREG_001	●					
	Saturimetria	89655	CREG_002	●					
	Valutazione pneumologica (quando necessario)	8901 L					●		
	RX Torace (ad ogni riacutizzazione non ospedalizzata)	87441							
	ECG ed Ecocardio								●
LABORATORIO	Test del cammino (6 minuti) (quando necessario)	89442							
	Saturimetria notturna (quando necessario)								
	Emogasanalisi arteriosa (quando necessario)	89651					●		
N.B. Non si ritengono necessari di routine spirometria semplice o globale, né DLCO.									

Per ulteriori specifiche riferirsi alla parte generale.

2.8.2 Il monitoraggio in telemedicina

Il modello di monitoraggio clinico a distanza dei pazienti con BPCO che lo necessitano prevede la fornitura di strumenti che rilevano i dati biometrici di interesse (saturimetria e frequenza cardiaca, ECG e spirometria) per trasmetterli automaticamente ad un Centro Servizi, presentandoli organicamente ed integrati ai *caregiver* assegnati al Paziente.

2.8.2.1 Indicatori e requisiti per il telemonitoraggio

Verranno definiti i criteri clinici per arruolare i pazienti in telemonitoraggio domiciliare ed i relativi indicatori

2.9 Indicatori

Vengono espressi tutti gli indicatori di processo ed esito ritenuti validi per il monitoraggio del percorso. La tempistica e modalità di rilevazione di alcuni verranno successivamente definiti dal gruppo di lavoro.

INDICATORI DI PROCESSO

- Prevalenza di BPCO
- Numero riacutizzazioni/anno
- Numero ricoveri/anno
- % pazienti fumatori documentati per intervento antifumo
- % pazienti stadio 2-3 prescritti per broncodilatatori a lunga durata
- % pazienti con VEMS >50% prescritti x steroide inalatorio
- % pazienti verificati nella terapia inalatoria
- % pazienti con compliance OK al trattamento
- % pazienti trattati con riabilitazione
- % pazienti con insuff. respiratoria acuta ipercapnica in VMN
- Aderenza ai criteri di ospedalizzazione per BPCO riacutizzata
- Prescrizione di almeno una spirometria nei pazienti con diagnosi di BPCO
- Pazienti con diagnosi di BPCO e fumatori con almeno una prescrizione di spirometria negli ultimi 365 giorni
- Pazienti con diagnosi di BPCO e dato registrato abitudine al fumo
- Pazienti con diagnosi di BPCO e vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 365 giorni
- Pazienti con diagnosi di BPCO e almeno una registrazione di BMI negli ultimi 24 mesi

INDICATORI DI ESITO

- % pazienti con BPCO stadiata
- Incidenza accessi in PS

2.10 Bibliografia essenziale

2.10.1 Bibliografia - *parte a*

Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. S Afr Med J. 2004 Jul;94(7 Pt 2):559-75.

ATS/ER task force standardisation of spirometry, Miller MR et al. Eur Respir J 2005; 26: 319-338

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-7

Canadian Thoracic society recommendation for management of COPD-2007 update Can Resp J vol 14 Suppl D september 2007

Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):932-46.

Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 2004;350:1005-12.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008. Available from: <http://www.goldcopd.org>.

Ko FW, Woo J, Tam W, et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. Eur Respir J. 2008 Dec;32(6):1472-8.

Landbo C, Prescott E, Lange P, Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1856-61

Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest 1988;93:580-6.

Molfini N.A, Jeffery PK: Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 20 (2007): 462-472 463.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(Suppl I).

O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J. 2007 Sep;14 Suppl B:5B-32B.

Pistelli R, Andreani M, Baldari F, Sammarro S. Respiratory Function Standards in the Elderly. European Respiratory Monograph. 2009, Issue 43, Bellia V and Antonelli Incalzi R eds, in press.

Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population. European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. Chest 2000; 117: Suppl. 2, 339S-345S.

2.10.2 Bibliografia - *parte b*

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, et al. Maltais F et al, for the Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in Combination with Placebo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2007; 146:545-555

Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations. A systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. Chest 2010; 137:318-25

- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-195
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-150
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-150
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, et al. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233-239
- Boyle P. European cancer Experts recommendation for tobacco control-Helsinki Tobacco Consensus Conference (*Ann Oncol.*1997; 8:9-13
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson 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;178:332-338.
- Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 948-955
- Corrado A, Renda T, Bertini S, Long-Term Oxygen Therapy in COPD: evidences and open questions of current indications. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 73: 1, 34-43
- Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34:641-647.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T et al. Effect of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized and NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS) a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365; : 1552-1560.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.
- 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; 182:155-162
- Kornamann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37:273-279
- Linee Guida "Insufficienza Respiratoria" Regione Toscana 2010
- Mannino DM, Buist SA. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future
- Ofir D, Laveneziana P, Webb K, Lam Y-M, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:622-629
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009; 64:216-223

Qaseem A, Wilt TJ, Weiberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schünemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P for ACP, ACCP, ATS and ERS. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline from the ACP, ACCP, ATS and ERS. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191

Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *CHEST* 2007; 131:682-689

Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 339: 1543-1554.

Trooster T, Celli B, Lysting T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the uplift trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65-73

Trends. *Lancet* 2007;370:765-773

Volgelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. for the POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;363:1093-1103

Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26

Welte T, Miravitlles 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; 180:741-750

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U et al. Acute Respiratory Illness in Patients With COPD and the Effectiveness of Influenza Vaccination. *Chest* 2004 125:2011-2020

Zheng JP, Kang J, Huang S-G et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371: 2013-18

Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal American Geriatric Association*. 2006;54:378-380