

Criticità, limiti e opportunità nella gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva in Medicina Generale

Introduzione

Nonostante l'importanza che riveste sotto molti punti di vista, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ha una diagnosi registrata in meno della metà dei pazienti assistiti dalla Medicina Generale ¹.

Non si tratta di un problema solo italiano, in Spagna il dato di prevalenza è un quarto dell'atteso ² e in Gran Bretagna a fronte di circa 835.000 pazienti con BPCO se ne stimano altri 2,2 milioni non diagnosticati, pari al 13% della popolazione con più di 35 anni ³. Si aggiunga anche che buona parte dei pazienti con diagnosi non ha mai effettuato una spirometria, il che comporta l'impossibilità di stadiare correttamente la gravità della malattia e di conseguenza di prescrivere in modo appropriato le terapie necessarie. Le cause di questa situazione sono diverse, a cominciare dal fatto che la BPCO progredisce inesorabilmente, ma lentamente, così che molti pazienti non si rendono conto di avere un problema di salute fino al raggiungimento degli stadi più avanzati di malattia. Spesso i sintomi vengono banalizzati o ritenuti spiegabili come "normale" corollario dell'abitudine tabagica, cui per altro non si intende rinunciare. Inoltre la frequente concomitanza di altre – a volte numerose – malattie porta il paziente a darsi un proprio criterio di priorità, nel quale la BPCO molto spesso finisce piuttosto in basso. Queste, unitamente ad altre circostanze, vanno di pari passo con la prevalente tendenza dei medici ad applicare un modello di medicina d'attesa piuttosto che d'intervento, complici croniche carenze organizzative e di personale. Ciò malgrado in tutto il mondo si afferma che il controllo delle cronicità, della BPCO in particolare, non sia attuabile senza il prevalente impegno delle cure primarie. Sono necessari investimenti adeguati a tale scopo e indagini che oltre a consentire una miglior conoscenza intrinseca della malattia, aiutino anche a comprendere quali siano i modelli di gestione più efficaci e remunerativi sul piano dell'impiego delle risorse.

Di seguito vengono descritti i risultati di una recente indagine compiuta tra i medici di famiglia, cui seguirà una loro ulteriore presentazione al Congresso Nazionale SIMG 2015.

Germano Bettoncelli

Responsabile nazionale Area Pneumologica SIMG

Descrizione indagine "Meet the Expert"

Per meglio comprendere le ragioni e la portata delle criticità rilevate, è stata realizzata un'indagine tra i medici di medicina generale (MMG) italiani sulla gestione clinica dei pazienti con BPCO, chiamata: "Meet the Expert". Nell'ambito dell'iniziativa sono state realizzate 60 riunioni cui hanno partecipato circa 600 MMG. Questi sono stati in maggioranza uomini (85%), di età compresa tra i 45 e i

60 anni (73%), il 90% dei quali assiste tra i 1000 e i 1500 pazienti (Tab. I).

Ai partecipanti è stato chiesto di compilare un questionario di 17 domande inerenti la patologia della BPCO, l'aderenza alle linee guida GOLD e le terapie farmacologiche utilizzate. Obiettivo del progetto era ottimizzare la gestione del paziente con BPCO mediante l'identificazione di un percorso diagnostico e terapeutico appropriato e condiviso. Di seguito vengono riportati i risultati relativi alle domande maggiormente rilevanti.

In linea con i dati epidemiologici italiani, il 57% del campione intervistato riporta che nella popolazione dei suoi pazienti il 3-5% è affetto da BPCO (Fig. 1).

Questo dato è in linea con quanto riportato dalle altre Nazioni occidentali (dati OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità) e dai dati italiani del Rapporto Health Search e OsMeD (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali). Purtroppo i tassi di prevalenza della BPCO aumentano all'avanzare

TABELLA 1.

Caratteristiche demografiche dei MMG partecipanti al progetto.

Età	30-45	(3%)
	45-60	(73%)
	> 60	(24%)
Sesso	Uomini	(85%)
	Donne	(15%)
Numero di assistiti	0-500	(1%)
	500-1000	(9%)
	1000-1500	(90%)
Svolgimento dell'attività	Medico singolo	(43%)
	Medicina di gruppo	(57%)

dell'età e nel sesso maschile; essa raggiunge circa il 20% nei maschi al di sopra dei 60 anni. Nella medicina di base (*primary care*) utilizzare questionari incentrati sullo stato di fumatore e sui sintomi respiratori, così come l'uso delle carte del rischio respiratorio, può favorire la diagnosi precoce della BPCO^{4,5}. Entrambi questi metodi possono permettere di screenare i pazienti e indirizzarli a effettuare una spirometria per confermare la diagnosi di BPCO. Infatti, la spirometria viene eseguita in una bassa percentuale di pazienti sospettati di avere la BPCO e la diagnosi spesso si basa solo sul quadro clinico⁷. Recenti dati provenienti dal database della Medicina Generale particolarmente impegnati, mostrano una percentuale di diagnosi di BPCO sostenuta da spirometrie del 60%⁸. La *Office Spirometry*⁹ è stata proposta come un mezzo per aumentare la quantità e la correttezza della diagnosi di BPCO ed è stato dimostrato dai MMG di essere fattibile. Tuttavia molti problemi riguardanti la disponibilità di tempo, la competenza di interpretare i risultati, l'aderenza del paziente all'esame, e altri fattori organizzativi, hanno finora compromesso un uso più diffuso della spirometria, che è un test facile da fare, molto importante per qualificare la diagnosi e valutare il grado di gravità della malattia insieme ad altri parametri clinici, come il numero di riacutizzazioni precedenti, lo stato di nutrizione, dispnea, ecc.¹⁰. Come emerge dall'indagine "Meet the Expert", probabilmente, un modo per incrementare l'uso della spirometria nella Medicina Generale potrebbe essere quello di aumentare il numero di medici che riconoscono la sua utilità nella diagno-

si della BPCO, come è stato dimostrato in alcuni studi¹¹, possibilmente anticipata da un questionario di pre-screening, quale ad esempio l'*MRC questionnaire*.

In linea con l'osservazione che i casi di BPCO sono in drammatico aumento, l'indagine ha evidenziato che il 44% degli intervistati riscontra da 6 a 15 nuovi pazienti con BPCO stabile ogni anno, mentre il 43% ne rileva da 1 a 5 (Fig. 2).

Si stima che oltre il 50% dei fumatori svilupperà nel corso della vita una malattia respiratoria cronica. Pur rappresentando uno dei principali problemi sanitari, alcuni aspetti della BPCO risultano ancora di incerta definizione. La reale prevalenza di questa patolo-

gia all'interno della stessa popolazione può infatti variare a seconda dello strumento utilizzato per identificarla. La diagnosi di BPCO si basa sulla misurazione dell'ostruzione bronchiale attraverso la spirometria ma anche valutando l'impatto dei sintomi e delle riacutizzazioni.

L'"epidemia" nell'uso di tabacco in tutte le sue forme è ormai diventato un fenomeno globale e rappresenta un problema sociale anche nel nostro paese, dove il fumo ha una prevalenza del 26,2% tra gli adulti, del 30,0% nei maschi e del 22,2% nelle femmine¹². Le malattie correlate al fumo sono responsabili del 10% dei decessi nella popolazione adulta in Italia. Il fumo attivo innegabilmente è la principale causa evitabile di morbilità e mortalità e il principale fattore di rischio per la BPCO, per il cancro del polmone e per le malattie cardiovascolari. Come emerge dall'indagine, è molto importante realizzare interventi efficaci per aiutare i fumatori ad abbandonare la loro abitudine e per convincere i non fumatori a non iniziare a fumare. In questo contesto, sarebbe molto importante che i medici avessero aggiornamenti circa le abitudini al fumo dei loro pazienti, ma solo il 52,90% dei MMG partecipanti dichiarano di sapere quanti fumatori o ex fumatori sono nel loro gruppo di pazienti, mentre quasi la metà di loro non hanno informazioni circa

FIGURA 1.

Percentuale di pazienti con BPCO dichiarati dai MMG.

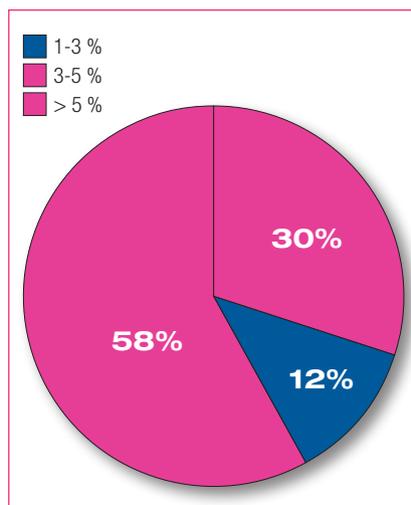


FIGURA 2.

Numero di nuovi casi di pazienti con BPCO che i MMG riscontrano ogni anno.

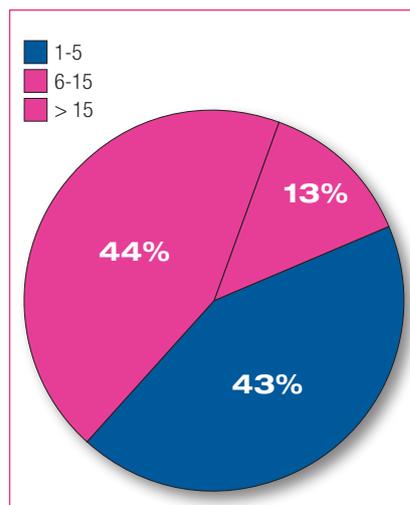
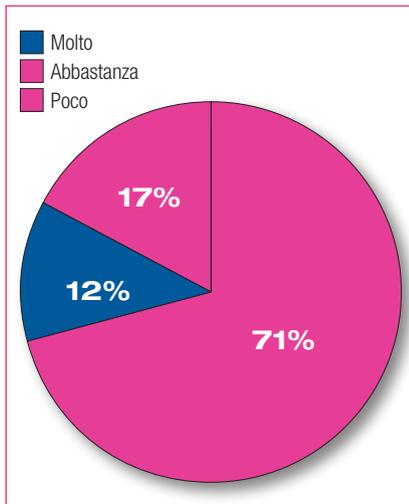


FIGURA 3.
Adesione alle linee guida Gold 2013 dei MMG.



le abitudini al fumo dei loro pazienti. Solo il 30% dei MMG si comportano diversamente quando hanno a che fare con un fumatore e hanno un'attenzione personale nell'aiutarlo a smettere di fumare.

Dall'analisi è emerso che la maggior parte dei MMG dichiara di attenersi "abbastanza" alle linee guida GOLD 2013 (Fig. 3).

Negli ultimi dieci anni sono state pubblicate molte linee guida internazionali¹³. Dal 2011 ci sono le linee guida ufficiali italiane del Ministero della Salute¹⁴, che sono state aggiornate nel 2013 dalle tre maggiori società scientifiche respiratorie insieme a una società scientifica dei MMG¹⁵. Tutti questi documenti forniscono raccomandazioni su come migliorare la diagnosi e il trattamento dei pazienti con BPCO e su come controllare i costi di questa malattia. Tuttavia, vi sono molte prove che le raccomandazioni per la gestione della BPCO non sono adeguatamente seguite nella pratica clinica sia dai medici¹⁶ sia anche da alcuni specialisti delle patologie respiratorie, soprattutto in relazione al trattamento^{17,18}. In particolare, la prevalenza di BPCO osservata nei documenti dei MMG è notevolmente inferiore a quanto ci si aspetterebbe in base a quanto riscontrato attraverso questionari e studi specifici¹⁹ e questo significa che una gran parte dei pazienti non viene diagnosticata e quindi non trattata. Queste diagnosi mancanti sono state misurate in Italia

applicando la strategia dell'OMS-GARD (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*) per la diagnosi (e hanno mostrato di raggiungere percentuali fino al 70%)²⁰. D'altra parte, gli specialisti delle patologie respiratorie occupandosi principalmente di BPCO grave o molto grave, spesso in ospedale, hanno scarsa possibilità di gestire soggetti colpiti in modo meno grave, che sono quelli che subiscono la maggiore riduzione della funzione respiratoria e che rappresentano la parte più consistente di pazienti BPCO.

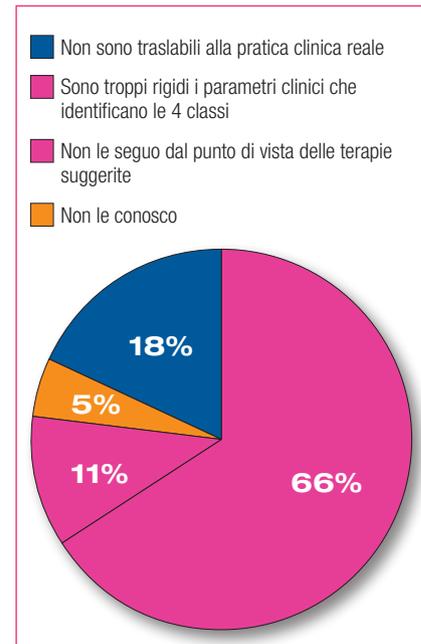
Altri recenti dati di letteratura indicano invece come le recenti linee guida GOLD non vengano strettamente osservate. In particolare lo studio OPTIMO (*Real life study On the appropriateness of treatment In MODerate COPD patients*) ha evidenziato quanto in Italia vi fosse un uso improprio di steroide inalatorio nei pazienti BPCO. L'obiettivo è stato infatti valutare la sicurezza della sospensione dell'uso di corticosteroidi inalatori (ICS) in termini di funzionalità polmonare, sintomi e riacutizzazioni in pazienti con ostruzione moderata, FEV1 > 50% del predetto e meno di 2 riacutizzazioni all'anno. Questo studio osservazionale, in *real-life*, ha dimostrato che la sospensione della somministrazione di ICS in pazienti con BPCO non è associata ad alcun aumento dei sintomi, né al deterioramento della funzionalità polmonare, né all'incremento di riacutizzazioni.

Questo studio ha confermato che anche nella pratica clinica quotidiana la sospensione della terapia steroidea a favore della terapia di broncodilatazione mantiene i benefici per i pazienti con un minore rischio di eventi avversi correlati all'uso di ICS.

Per quanto riguarda la classificazione di gravità GOLD 2014 il 66% dei medici intervistati ritiene che ci sia un'eccessiva rigidità dei parametri clinici che identificano i 4 quadranti e il 18% ritiene che questo schema di classificazione non si possa traslare alla pratica clinica reale (Fig. 4).

Le recenti linee guida italiane AGENAS, (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari) pur considerando una classificazione della gravità della BPCO sulla base del livello di ostruzione bronchiale e dei sintomi, hanno un approccio più semplice, con raccomandazioni chiare e puntuali rispetto alle raccomandazioni internazionali.

FIGURA 4.
Feedback dei medici riguardo la classificazione della gravità della BPCO.



In particolare viene definito il corretto flusso per la gestione del paziente BPCO come indicato nella Figura 5.

Ulteriori elementi emersi riguardano l'impiego di questionari di valutazione della BPCO: il 71% dei MMG dichiara, nonostante la semplicità dello strumento, di non utilizzarli. In particolare i questionari sulla qualità di vita, quali il mMRC e il TDI, sono internazionalmente validati, semplici nella somministrazione ai pazienti e nell'identificazione dei sintomi e chiari nella misurazione delle risposte. Purtroppo nella comune pratica clinica il questionario viene scarsamente utilizzato, sebbene potrebbe essere un utile strumento di aiuto per il medico.

Tale situazione indica chiaramente la necessità di una stretta collaborazione tra medici e specialisti delle patologie respiratorie per aumentare la conoscenza dei fattori di rischio per la BPCO, le sue peculiarità cliniche e funzionali, soprattutto nelle fasi iniziali, le caratteristiche differenziali da altre malattie ostruttive respiratorie come l'asma, la corretta gestione e il follow-up. Una migliore conoscenza della malattia e un più ampio uso della spirometria sono fondamentali per la diagnosi di pazienti ancora trascurati, facendola a

uno stadio precoce e garantendo un trattamento adeguato della BPCO.

Inoltre, una volta diagnosticata, i pazienti affetti da BPCO, nella maggior parte dei casi (a eccezione, in alcune zone d'Italia con persone trattate con ossigeno terapia a lungo termine) vanno incontro a un follow-up non a lungo termine della malattia e a nessuna offerta di riabilitazione polmonare ¹⁷, risultando scarsamente complianti al trattamento farmacologico ²¹.

Il progetto MTE ha evidenziato che il 54% dei partecipanti ritiene appropriato l'impiego di un ICS nei pazienti in stadio I o II. Le cause di questa sovra-prescrizione sembrano dipendere da: scarsa aderenza ai broncodilatatori (41%), sovra-trattamento delle riacutizzazioni (38%) o propria convinzione di efficacia di questa classe terapeutica in tutte le fasi della malattia (13%). Sebbene le linee guida internazionali GOLD e quelle italiane AGENAS raccomandino l'utilizzo di steroidi inalatori nei pazienti con ostruzione più grave e con frequenti riacutizzazioni, il loro sovrautilizzo è stato ampiamente dimostrato. Questo ha un impatto negativo sia sulla salute dei pazienti con BPCO, in quanto gli steroidi, riducendo la

risposta immunitaria, possono aumentare il rischio di polmonite e di fratture, sia sulla spesa sanitaria visto l'elevato costo. Recenti evidenze (studio Wisdom) hanno dimostrato come la sospensione della terapia steroidea in pazienti in trattamento con triplice terapia LABA (beta2-agonisti a lunga durata d'azione) - LAMA (antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione) - ICS non determina un peggioramento del numero di riacutizzazioni.

Dall'indagine è emerso che il 64% sostiene che i LABA abbiano un miglior effetto broncodilatatore, il 58% ritiene che i LAMA abbiano un'efficacia superiore nel ridurre le riacutizzazioni.

Il MMG, a un paziente sintomatico con BPCO da lieve a moderata, alla prima diagnosi prescrive preferenzialmente un broncodilatatore beta2-agonista a lunga durata d'azione e la seconda scelta preferita è un farmaco antimuscarinico a lunga durata d'azione. Quindi più del 60% dei medici partecipanti sembrano avere una ferma convinzione dell'importanza di poter usufruire di una broncodilatazione continua in una malattia in cui broncocostrizione e iperinsufflazione polmonare sono le principali caratteristiche fisiopatologiche.

Il 96% del campione intervistato considera i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LAMA e LABA) essenziali nella prevenzione delle riacutizzazioni in pazienti con ostruzione delle vie aeree di grado 3 e 4.

Recenti dati di letteratura indicano come due broncodilatatori somministrati contemporaneamente con lo stesso erogatore possono migliorare non soltanto la funzionalità respiratoria ma anche la qualità di vita e la riduzione della comparsa delle riacutizzazioni, sia verso i singoli broncodilatatori, sia verso le associazioni tra beta2-agonisti e steroidi inalatori.

L'89% dei MMG coinvolti ritiene che l'associazione LAMA + LABA sia superiore al loro singolo utilizzo (Fig. 6).

L'aderenza dei pazienti al trattamento prescritto è un prerequisito per il successo della terapia e molti fattori possono influenzare questo aspetto, tra cui la via di somministrazione, tipo di inalatore, numero di dosi giornaliere, la percezione degli effetti e altro. Il piano terapeutico deve essere concordato tra il medico e il paziente, che deve essere in grado di assumere la terapia ²². L'aderenza alla terapia, tuttavia, non può essere valutato solo all'inizio del trattamento, ma deve essere periodicamente controllata, per avere la certezza che il paziente assuma i farmaci e lo faccia correttamente. Ai MMG è stato chiesto se e come verifi-

FIGURA 5.

Flusso per la corretta gestione del paziente BPCO.

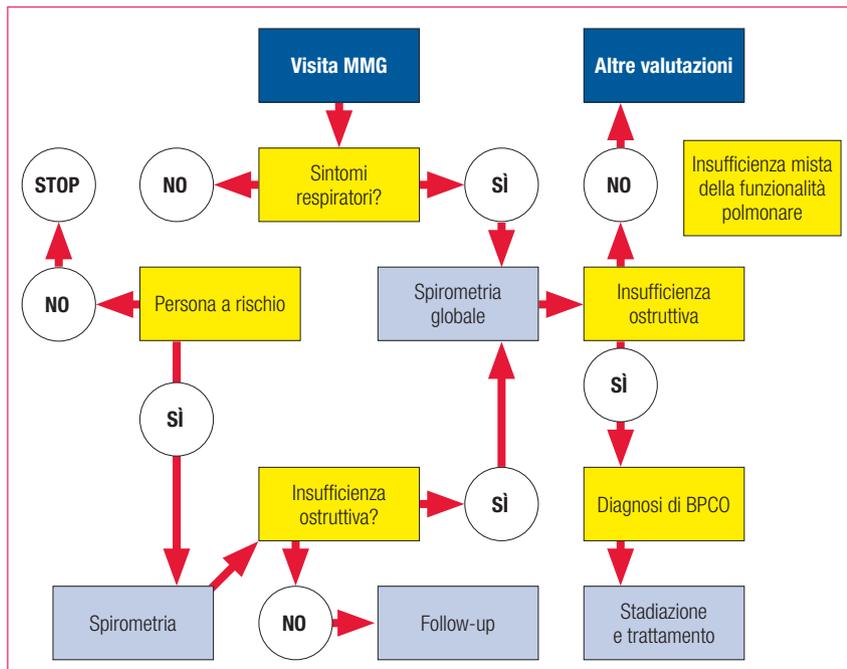
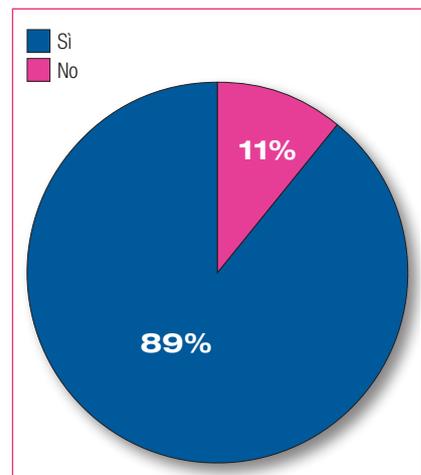


FIGURA 6.

Percentuale di MMG che riconoscono la superiorità dell'associazione LAMA + LABA rispetto al singolo utilizzo.



cano l'aderenza dei pazienti al piano terapeutico predisposto e la corretta assunzione dei farmaci. La maggior parte dei medici (47,41%) ha risposto che chiede ai pazienti informazioni sulla loro aderenza alla terapia durante la visita di controllo, mentre un'altra consistente percentuale dei medici afferma di fare il check del numero di farmaci prescritti ogni anno e solo il 10,41% di loro lasciano che siano i pazienti a verificare la propria aderenza alla terapia.

Infine, al MMG è stato chiesto quanti pazienti con BPCO stimano di avere nel gruppo di pazienti che assistono ed è stata riferita una grande variabilità nella prevalenza, i numeri più frequenti in tutti i gruppi di MMG è stato da 20 a 30 e da 30 a 40 pazienti. Tuttavia, nel Sud Italia un consistente numero di medici hanno segnalato più di 50 pazienti affetti da BPCO. In media il numero stimato di pazienti affetti da BPCO dichiarati dai MMG è costantemente al di sotto delle previsioni in base ai dati epidemiologici e il numero di pazienti assistiti da ogni MMG.

La BPCO è una malattia cronica frequente in *primary care*, ma i dati ufficiali di prevalenza sottostimano il vero peso della malattia che spesso viene riconosciuto solo quando ha già raggiunto uno stadio avanzato^{23,24}. Di conseguenza, in un numero non trascurabile di pazienti, la malattia non è diagnosticata e trattando il paziente in modo non adeguato o in ritardo non si ottengono quindi grandi effetti benefici.

Oltre alla sottovalutazione dei sintomi suggestivi per la BPCO, la spirometria è sottoutilizzata in Medicina Generale^{25,26} e almeno il 30% dei medici in Italia non la utilizza per diagnosticare la BPCO, perché considerano questo esame non necessario o con limitazioni logistiche²⁷.

Per diminuire il tasso di *underdiagnosis* e *undertreatment* sembra obbligatorio quindi un approccio migliore verso la diagnosi e la gestione della BPCO in Medicina Generale e in questo contesto è fondamentale la collaborazione tra RSS e medici.

La caratteristica distintiva e più preziosa della presente indagine è rappresentata dal numero di medici (assistendo circa 900.000 pazienti in tutto), la cui distribuzione ampia in tutto il territorio italiano dà

particolare veridicità e affidabilità ai risultati. In realtà, anche se il progetto non è stato ideato per valutare la prevalenza epidemiologica della BPCO con interviste sul campo o di altri strumenti, comunque permette di disegnare un quadro completo di ciò che avviene nella vita reale circa la diagnosi e il trattamento della BPCO, prezioso per programmare iniziative future volte a migliorare la situazione attuale.

In accordo con la teoria dei MMG partecipanti a questa indagine, il peso epidemiologico attribuibile alla BPCO nella loro esperienza non è trascurabile, inferiore rispetto al diabete, ma uguale alle malattie cardiache croniche.

A questo proposito, diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con BPCO sono ad aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare e la comorbidità cardiovascolare^{28,29} spesso può rappresentare una priorità nella gestione del paziente. D'altra parte, tra i pazienti ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca cronica, la presenza di BPCO è stata trovata in circa il 35%, ma solo il 43% di loro dichiarava di avere la BPCO, di cui un terzo aveva la diagnosi di BPCO confermata dalla spirometria^{30,31}. Pertanto, non sembra improbabile che in realtà la BPCO ha una posizione di maggiore rilievo rispetto a quella fornita dalle priorità epidemiologiche definite dai medici. Per quanto riguarda l'impatto che i medici attribuiscono al diabete sulla loro pratica, la prevalenza di questa malattia in Italia si è stimato recentemente essere del 4,9%³², a quanto pare, non diversa da quella della BPCO. Tuttavia, l'approccio diagnostico al diabete è più facile e basato su parametri semplici come glicemia, sangue o emoglobina glicata, così la prevalenza stimata di questa malattia è prossima alla realtà più di quella della BPCO. Inoltre, in Italia le cliniche specializzate per il diabete sono molto più numerose e più organizzate di quelle per le patologie respiratorie.

Nella presente indagine è stato riportato che le linee guida GOLD sono utilizzate da oltre il 60% dei medici, mentre quelle ufficiali italiane prodotte dall'AGENAS¹⁴ e il loro aggiornamento, pubblicato da società scientifiche delle patologie respiratorie in collaborazione con la Società Scientifica dei Medici¹⁵, sono utilizzate da meno del 20%

di loro. L'iniziativa globale per le malattie croniche polmonari ostruttive (GOLD) è stata costituita nel 1998 con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza della BPCO e aiutare milioni di persone che sono affette da questa malattia e muoiono di essa¹³. Da allora sono state pubblicate varie edizioni aggiornate di questa iniziativa seguite anche da traduzioni italiane. Più di recente sono stati pubblicati dai medici italiani documenti istituzionali nazionali¹⁴ disegnati per un adeguato e uniforme approccio alla BPCO, in particolare l'ultimo¹⁵, che ha un carattere più pratico riguardante principalmente gli aspetti della cura continua del paziente dall'ospedale fino a casa sulla base di interventi evidence-based. Data la recente diffusione di questi documenti (sono disponibili sul sito web delle associazioni scientifiche) è probabile che i medici non siano ancora completamente consapevoli di questa disponibilità. Inoltre, se un MMG è già abituato alla consultazione di una determinata linea guida, magari l'unica che ha avuto a sua disposizione per un lungo periodo di tempo e con la quale ha maturato una certa familiarità, è possibile che possa avere qualche difficoltà a cambiare il suo riferimento. L'uso di linee guida per aumentare la diagnosi di BPCO è ancora ampiamente discusso, anche se recenti indagini riportano che le linee guida più aggiornate possono identificare maggiori proporzioni di pazienti nelle categorie moderate e gravi, comunque senza evitare discordanze tra gravità di limitazione del flusso aereo e il rischio di esacerbazione³³. Invece, sembra difficile trovare le ragioni per cui oltre il 20% dei medici non consulti nessuna linea guida. Potrebbe essere perché questi medici non conoscono le linee guida o più probabilmente perché hanno buoni rapporti con gli specialisti territoriali di riferimento. In alternativa, potrebbero non essere del tutto sicuri delle linee guida o non vogliono impegnarsi in una consultazione che richiede tempo e non sempre aiuta a risolvere problemi specifici, ma solo dare raccomandazioni generali da applicare in ogni contesto clinico.

La diagnosi precoce della BPCO, così come di altre malattie respiratorie tra cui il cancro ai polmoni, è un problema significativo³⁴, in quanto aiuterebbe a riconoscere i pazien-

ti affetti dalla malattia e favorire quindi la possibilità di intraprendere misure preventive e terapeutiche efficaci, migliorando così la prognosi a lungo termine di questi pazienti³⁵⁻³⁶. Questo rappresenta un problema mondiale³⁷ dal momento che all'inizio di questo secolo negli USA sono state riportate 10 milioni diagnosi di BPCO, che è molto meno di quello previsto dal sondaggio NANHES III, sulla base dei 24 milioni di adulti con deficit della funzionalità polmonare³⁸. Allo stesso modo, in un sondaggio olandese³⁹, la prevalenza della BPCO auto-riferita era quasi il doppio della prevalenza basata sulle registrazioni dei MMG. Questo ha anche implicazioni economiche pesanti perché il costo di forme avanzate e gravi di BPCO è fino a sette volte superiore di quello mediamente grave⁴⁰⁻⁴¹.

Ovviamente, *underdiagnosis* e *undertreatment* della BPCO si riferiscono principalmente alle fasi lievi di malattia e le cause possono essere diverse. Alcuni autori riconoscono come un fattore cruciale la necessità di una maggiore evidenza degli effetti benefici di interventi sui pazienti con sintomi lievi, perché se questo è vero l'approccio può diventare *cost-effective*. Altrimenti i casi riconosciuti saranno limitati ai pazienti più gravi, soprattutto se si considera che in Medicina Generale una certa incertezza nella diagnosi rimarrà sempre²³. Molto probabilmente i motivi di *underdiagnosis* devono essere attribuiti sia ai pazienti sia ai medici, perché il 33% dei pazienti è ad alto rischio di BPCO e durante la presentazione dei sintomi non consultano il proprio medico. D'altra parte, tra i pazienti con BPCO che hanno consultato il medico solo il 60% ha eseguito la spirometria⁴¹. Così, una migliore conoscenza dei sintomi della BPCO deve essere potenziata non solo tra MMG, ma anche nella popolazione generale, nonché un uso più diffuso della spirometria come strumento per qualificare i sintomi clinici funzionali e/o per rivelare eventuali alterazioni funzionali in soggetti che non presentano sintomi⁴²⁻⁴³.

Una recente analisi retrospettiva⁴⁴ di una vasta coorte nel Regno Unito ha rivelato molte opportunità trascurate, per fare una diagnosi precoce della BPCO nei pazienti con sintomi del basso tratto respiratorio e diverse comorbidità a lungo termine.

Nella nostra indagine la grande maggioranza dei MMG partecipanti ha confermato l'importanza della diagnosi precoce della BPCO e pensano che il metodo migliore per raggiungere questo scopo sia quello di effettuare uno screening tra i loro pazienti che sono a rischio per questa malattia, vale a dire i fumatori o ex fumatori di età compresa tra 40 anni o più. La maggior parte di MMG pensano che questo sia realizzabile nella pratica clinica, anche se almeno il 30% di essi sollevano alcune difficoltà relative ai costi e all'accettazione dello screening da parte del paziente.

Per quanto riguarda dove potrebbe essere effettuata la spirometria, la maggior parte dei medici punta al distretto sanitario di riferimento, altri pensano che l'ambulatorio sia lo scenario migliore.

Tuttavia, una precedente esperienza italiana, che consiste in un ampio studio condotto qualche anno fa (solo su pazienti sintomatici), ha dimostrato che la spirometria, pur essendo certamente fattibile nel contesto della Medicina Generale, incontra poco entusiasmo nel MMG (principalmente a causa della mancanza di tempo) che segnala anche problemi non trascurabili per quanto riguarda il mantenimento di adeguati standard di prestazione e di interpretazione⁹.

Un valido supporto per migliorare la diagnosi precoce della BPCO potrebbe essere l'utilizzo di questionari⁴⁻⁶, mentre altre esperienze⁴⁵⁻⁴⁶ sottolineano la possibilità di fare una diagnosi precoce della BPCO attraverso programmi di disassuefazione dal fumo.

Certo, la spirometria non può essere ignorata per la diagnosi di BPCO, ma è un'osservazione comune che questo esame viene eseguito molto meno frequentemente di quanto sarebbe necessario per raggiungere la diagnosi di BPCO⁷⁻²⁷⁻³⁷⁻⁴¹. Questo potrebbe essere legato al fatto che i medici non credono necessario questo esame e basano la loro diagnosi solo sui sintomi clinici. In effetti, questo non sembra il vero o il motivo principale, perché in questa indagine è emerso che quasi due terzi dei medici credono che la spirometria sia necessaria per diagnosticare la BPCO e una bassa percentuale di MMG pensa che la diagnosi della BPCO sia solo clinica. Così è concepibile che attualmente la spi-

rometria non è sufficientemente disponibile nella pratica generale e deve essere ulteriormente fornita sia in termini di numero di strutture che la possono eseguire con un facile accesso, sia in termini di maggiore familiarità con questo esame, capacità di interpretarlo e disponibilità a eseguirlo nel proprio ufficio. Questo è stato sottolineato nella presente indagine dalle risposte dei MMG durante la discussione riguardante il loro parere circa la disponibilità della spirometria per migliorare la diagnosi di BPCO. In realtà, si esprime in modo uguale il desiderio di avere più spirometri nel distretto sanitario di riferimento o uno spirometro nell'ambulatorio. La ragione principale che i MMG rilevano nella mancanza di esami spirometrici è il tempo atteso troppo lungo affinché possa essere eseguita la spirometria. Tuttavia, vi è ancora una credenza generale nella pratica clinica che l'attuazione della spirometria sia complicata²⁷⁻⁴² e che la formazione del MMG per interpretare la spirometria sia solo una parte della soluzione⁴³.

Tutte queste considerazioni spingono a organizzare meglio il quadro della salute respiratoria lungo tutto il territorio italiano, incentivando la possibilità di eseguire la spirometria e le relazioni tra MMG e responsabili scientifici per una continuità di cura per i pazienti affetti da BPCO. Questo è emerso anche dal comportamento dei medici di base circa la gestione dei pazienti con BPCO, dove la consultazione di uno specialista pneumologo è stato il provvedimento per lo più richiesto.

In aggiunta alla gestione corretta e quanto più appropriata della patologia, il fumo di tabacco è non solo la causa principale di molte patologie respiratorie, ma anche una causa di peggioramento di una malattia respiratoria stabilita; al contrario smettere di fumare rallenta la progressione della BPCO verso i livelli più gravi della malattia e di invalidità. Per queste ragioni i "medici del torace" sono stati invitati a prendere in considerazione la cessazione del fumo come una misura terapeutica fondamentale, la prima disposizione da dare al fumatore attivo nel momento della prima diagnosi di BPCO⁴⁷⁻⁴⁸. Di conseguenza, smettere di fumare è da considerarsi di capitale importanza nella prevenzione primaria della

BPCO e nel suo trattamento. Una persona a cui è stata diagnosticata una malattia legata al fumo ed è ancora un fumatore attivo deve essere considerato un “fumatore hard-core”⁴⁹. Questo tipo di fumatori devono essere trattati con un “trattamento intensivo”, molto più intenso rispetto alla cosiddetta “minimal advice”⁵⁰. Un trattamento intensivo può essere consegnato solo da personale qualificato in un ambiente specializzato. Recenti indagini, confermate anche durante la discussione dell’indagine MET, indicano un dato allarmante relativo al fatto che, solo un MMG su quattro suggerisce a tali pazienti un trattamento adeguato (un centro specializzato per smettere di fumare); i rimanenti (cioè la maggior parte) sono suddivisi in: un altro quarto che non fa quasi nulla (solo “raccomandare” di smettere), un terzo che offre una consulenza minima e un altro 16% che indirizza il paziente a una clinica per smettere di fumare. Si deduce che solo una minoranza dei fumatori affetti da BPCO può effettivamente ricevere il trattamento corretto che merita. Sul tema del trattamento, alla luce di svariate interpretazioni che nel corso degli anni hanno visto considerevolmente aumentata la spesa farmaceutica nel settore respiratorio (rapporto OsMed 2013), l’indagine MET ha trovato un buon grado di consenso relativo all’approccio terapeutico consigliabile una volta identificata la malattia. La BPCO è caratterizzata da ostruzione bronchiale persistente e iperinflazione polmonare sia in condizioni statiche sia dinamiche e il principale sintomo che i pazienti dichiarano è la dispnea da sforzo, che nei casi più gravi può anche rendere impossibili le normali attività quotidiane. I broncodilatatori, in particolare quelli a lunga durata, sono la pietra angolare del trattamento a lungo termine di questa malattia perché diminuiscono le resistenze delle vie respiratorie e l’iperinflazione polmonare e migliorano i sintomi, la tolleranza all’esercizio e lo stato di salute e riducono il tasso di esacerbazioni acute. L’efficacia dei broncodilatatori long-acting nella BPCO è stato ampiamente dimostrato sia con i beta2-agonisti (LABA)⁵¹⁻⁵², sia con gli antagonisti muscarinici (LAMA)⁵³⁻⁵⁴. I broncodilatatori portano a una diminuzione del volume residuo consentendo ai pazienti di fare esercizio più a lungo e più facilmen-

te, così da migliorare la loro vita quotidiana e rallentare il progresso della malattia. Una correlazione significativa è stata dimostrata dopo l’uso del broncodilatatore tra la diminuzione della capacità inspiratoria e la riduzione del livello di dispnea⁵⁵. In conformità a questi temi fisiopatologici e clinici, in questa indagine il motivo principale per cui i MMG prescrivono i broncodilatatori ai loro pazienti con BPCO è solo perché lamentano la dispnea e perché con la spirometria presentano un marcato grado di limitazione al flusso aereo, e i broncodilatatori a lunga durata d’azione sono quelli principalmente prescritti (oltre il 60% dei medici). Questo è in conformità con le linee guida evidence-based che raccomandano l’uso di un LABA o di un LAMA come prima scelta per il trattamento a lungo termine della BPCO, mentre i due broncodilatatori possono essere utilizzati insieme se necessario e in tale contesto ci sono varie combinazioni di diversi broncodilatatori che sono pronti per essere introdotti nella pratica clinica³⁶.

Una percentuale non trascurabile dei medici (circa il 12%) prescrive solo broncodilatatori a breve durata d’azione (SABA). Questo può indicare che la maggior parte dei pazienti hanno una malattia lieve, anche se è stato dimostrato un effetto benefico nella BPCO con un trattamento a lungo termine che inizia nelle prime fasi della malattia, dove la terapia può impedire il declino funzionale in modo molto più marcato e modificare in modo significativo il risultato¹⁴⁻⁵⁷. I medici che prescrivono solo i SABA nella BPCO sembrano avere una conoscenza insufficiente degli aspetti fisiopatologici della malattia o in alternativa guardano principalmente ai costi della terapia che sono inferiori con i SABA che con i broncodilatatori a lunga durata d’azione. Questo anche se il SABA deve essere utilizzato solo durante le esacerbazioni acute come terapia di salvataggio, come ampiamente raccomandato nelle linee guida per la BPCO¹³⁻¹⁵⁻⁵⁸. Più del 14% dei medici afferma di prescrivere una combinazione fissa di ICS/LABA (corticosteroidi per via inalatoria). Tale approccio non sembra conformarsi completamente alle raccomandazioni delle linee guida (linee guida GOLD comprese), secondo cui questa scelta dovrebbe essere mantenuta per i pazienti più gravi che presentano un’alta

incidenza annuale di esacerbazioni. Dal momento che non abbiamo dati né su come i pazienti con BPCO italiani sono inclusi in queste due sotto-popolazioni, né sul tipo e sulla gravità dei pazienti con BPCO che si sono dimostrate variare in diverse realtà cliniche, anche se il fenotipo riacutizzante è relativamente frequente tra i pazienti con BPCO⁵⁹, non possiamo trarre alcuna conclusione circa l’appropriatezza di queste prescrizioni. In generale può essere supposta una certa “over prescription” della combinazione ICS/LABA. È indiscutibile un certo risultato benefico della terapia per i pazienti, a condizione che essi prendano i farmaci e lo facciano correttamente, cioè siano aderenti al trattamento; la pratica di rispettare un regime terapeutico deve essere considerata importante tanto quanto l’effetto risultante dai farmaci⁶⁰. In realtà, una minore aderenza al trattamento può provocare un marcato peggioramento dello stato di salute⁶¹, mentre l’aderenza alla terapia inalatoria nella BPCO è associata a un minor rischio di morte e di ospedalizzazione per riacutizzazioni di BPCO⁶². L’aderenza al trattamento della BPCO è favorita dalla semplificazione del regime terapeutico riducendo il numero di dosi e dalla prescrizione di inalatori facili da utilizzare e farmaci che agiscono rapidamente e il cui effetto può essere percepito dal paziente⁶³⁻⁶⁴.

Pertanto l’adesione alla terapia deve essere controllata periodicamente dai medici, ma i modi per farlo non sono codificati e spesso lasciati alle singole iniziative. A questo proposito, la maggior parte dei medici nella presente indagine affermano di chiedere ai pazienti informazioni sulla loro aderenza alla terapia durante una visita di controllo, mentre una piccola percentuale di medici dichiara di controllare nei documenti il numero di farmaci che vengono prescritti al paziente durante l’anno. Queste iniziative di controllo non assicurano che i pazienti abbiano veramente preso i farmaci in un dato periodo di tempo, anche se il decorso clinico della malattia nello stesso periodo può essere un indicatore indiretto se il farmaco è stato preso o meno. In un sondaggio su più di 25.000 pazienti affetti da BPCO, quelli che stavano prendendo la combinazione ICS/LABA (corticosteroidi per inalazione) hanno avuto una migliore

aderenza rispetto a quelli trattati congiuntamente con i singoli farmaci e l'aderenza era maggiore con un farmaco (OD) assunto una volta al giorno rispetto alle dosi multiple giornaliere, mentre era meno associata al livello di comorbidità del paziente e ai fattori di rilascio dei farmaci.

Conclusioni

Questo progetto è stato ideato per fornire dati sulla gestione della BPCO nella pratica clinica, nonché a testare un nuovo e più informale approccio alla formazione professionale. A nostro parere, i nostri risultati confermano la validità di questo approccio, cioè un meeting informale in cui i medici di base e gli specialisti delle malattie respiratorie possono confrontarsi e discutere dei problemi pratici relativi alla gestione di una malattia cronica come la BPCO. Questa opportunità non accademica sembra molto adatta per comprendere e risolvere alcuni dubbi ed, eventualmente, per rimuovere gli ostacoli che non permettono una corretta gestione. Sulla base del feedback ricevuto da specialisti e medici questo modello è ben accettato e può essere riproposto in futuro.

Inoltre, questa indagine ha fornito importanti informazioni sulla gestione generale della BPCO come una condizione di malattia cronica e sul processo di integrazione delle attività degli specialisti e dei MMG su questa condizione a lungo termine.

Una convinzione generale emersa è che la consapevolezza sulla BPCO, soprattutto quando si è in una fase iniziale, deve essere aumentata, non solo tra i medici, ma anche in nella popolazione generale. A tal fine, la partecipazione attiva dei medici in questi incontri può garantire una più ampia diffusione della conoscenza della BPCO nella popolazione generale, che dovrebbe prestare maggiore attenzione ai sintomi spesso trascurati della malattia, ai danni che possono determinare se non trattata e ai modi per evitarli.

Infine, dai risultati ottenuti sembra essere necessario un miglioramento della conoscenza delle caratteristiche e delle attività di gestione della BPCO.

Anche se la spirometria è riconosciuto avere un ruolo fondamentale per ottenere una diagnosi precoce di BPCO (di conseguenza

permettendo interventi volti a prevenire il suo peggioramento) i nostri risultati hanno dimostrato che tale esame non è sufficientemente disponibile o eseguito.

La maggior parte dei medici riconoscono che dovrebbe essere diffusa in misura maggiore e questo requisito appare come un impegno convincente non solo per i medici stessi, ma anche per i funzionari istituzionali della sanità, responsabili per un'organizzazione più efficace in questo campo.

Anche gli elementi necessari per la gestione della malattia, come smettere di fumare e il trattamento farmacologico dopo la diagnosi, sembrano avere bisogno di essere aggiornati, eventualmente attraverso una diffusione delle linee guida italiane.

Questa indagine dovrebbe essere ripetuta tra un paio di anni per misurare il cambiamento e per poterne valutare l'entità.

Bibliografia

- 1 http://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/VIII%20Report%20HS.pdf.
- 2 Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. *Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities*. Thorax 2009;64:863-8.
- 3 Shahab L, Jarvis M J, Britton J, West R. *Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample*. Thorax 2006;61:1043-7.
- 4 Lyngsø AM, Gottlieb V, Backer V, et al. *Early detection of COPD in primary care. The Copenhagen COPD Screening Project*. COPD 2013;19:208-15.
- 5 http://www.iss.it/binary/fumo/cont/carte_del_risk_COPD_e_TaP.pdf.
- 6 Løkke A, Ulrik CS, Dahl R, et al. &TOP GOLD study group. *Detection of previously undiagnosed cases of COPD in a high-risk population identified in general practice*. COPD 2012;9:458-65.
- 7 Buffels J, Degryse J, Liistro G. *Diagnostic certainty, co-morbidity and medication, in a primary care population with presumed airway obstruction: the DIDASCO2 study*. Prim Care Respir J 2009;18:34-40.
- 8 http://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIReport_2011-2012/VII%20Report%20HS.pdf-pag.27-28.
- 9 Lusuardi M, De Benedetto F, Paggiaro P, et al. *A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice*. Chest 2006;129:844-52.
- 10 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. *The body-*

mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.

- 11 Joo MJ, Sharp LK, Au DH, et al. *Use of spirometry in the diagnosis of COPD: a qualitative study in primary care*. COPD 2013;10:444-9.
- 12 <http://www.iss.it/fumo/index.php?lang=1&id=318&tipo=18>.
- 13 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- 14 Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva - Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia*. Roma 2011.
- 15 <http://www.aimarnet.it/wordpress/wp-content/uploads/2013/02/ManagementCOPD.pdf>.
- 16 Albersa M, Schermera T, Molemab J, et al. *Do family physicians' records fit guideline diagnosed COPD?* FamPract 2009;26:81-87.
- 17 Nardini S, Cicchitto G, De Benedetto F, et al. *Audit sull'appropriatezza nell'assistenza integrata della COPD. Il progetto "ALT-COPD"*. Multidiscip Resp Med 2012;7:I-XII.
- 18 Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study*. Respir Med 2012;106:989-97.
- 19 Aizpurua F, Latorre A, Ibáñez B, et al. *Variability in the detection and monitoring of chronic patients in primary care according to what is registered in the electronic health record*. Fam Pract 2012;29:696-705.
- 20 Nardini S, De Benedetto F, Sanguinetti CM, et al., per AIMAR (Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo studio delle malattie Respiratorie). *Il Progetto "SOS Respiro" di AIMAR. I risultati del primo progetto Italiano globale su COPD e asma*. Multidiscip Resp Med 2007;2:16-23.
- 21 Incorvaia C, Riario-Sforza GG. *Effect of patient education on adherence to drug treatment for chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Thorac Med 2011;6:242-3.
- 22 Bourbeau J, Bartlett SJ. *Patient adherence in COPD*. Thorax 2008;63:831-8.
- 23 van Weel C. *Underdiagnosis of asthma and COPD: is the general practitioner to blame?* Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:65-8.
- 24 Pauwels RA, Rabe KF. *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet 2004;364:613-62.
- 25 Pierson DJ. *Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources*. Respir Care 2006;51:277-88.

- 26 Lucas A, Smmenk F, Smeele I, et al. *The validity of diagnostic support of an asthma/COPD service in primary care.* Br J Clin Pract 2007;57:892-896.
- 27 Caramori GB, Bettoncelli G, Tosatto R, et al. *Underuse of spirometry by general practitioners for the diagnosis of COPD in Italy.* Monaldi Arch Chest Dis 2006;63:6-12.
- 28 Sydney S, Sorel M, Quesemberry CP Jr, et al. *COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care.* Chest 2005;128:2068-75.
- 29 Huiart L, Ernst P, Suissa S. *Cardiovascular morbidity and mortality in COPD.* Chest 2005;128:2640-6.
- 30 ECHOS-Lung Function Study Group. *Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure.* J Intern Med 2008;264:361-9.
- 31 Sin DD, Mann SF. *Why are patients with COPD at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.* Circulation 2003;107:1514-9.
- 32 www.istat.it. Accessed 2014.
- 33 Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, et al. *The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification.* ERJ Express Published on October 31, 2013 as doi: 10.1183/09031936.00065013.
- 34 Boulet L-P. *Respiratory guidelines implementation in Canada.* Can Respir J 2007;14:329-30.
- 35 van Schayck CP, Chavannes NH. *Detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care.* Eur Respir J 2003;(Suppl 39):16s-22s.
- 36 Wong GWK, Miravittles M, Chisholm A, et al. *Respiratory guidelines-Which Real world?* Ann Am Thorac Soc 2014;11(Suppl 2):S85-91.
- 37 Boulet L-P, Hernandez P, Devlin H, et al. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease guideline implementation: lessons learned on recruitment of primary care physicians to a knowledge translation study.* Can Respir J 2013;20:275-80.
- 38 Graham ID, Logan J, Harrison MB, et al. *Lost in knowledge translation: time for a map?* J Contin Educ Health Prof 2006;26:13-24.
- 39 Gupta S, Liciskai C, Van Dam A, et al. *Introducing the Canadian Thoracic Association framework for guideline dissemination and implementation, with concurrent evaluation.* Can Respir J 2013;20:263-4.
- 40 Straus SE, Tetroe JM, Graham ID. *Knowledge translation is the use of knowledge in health care decision making.* J Clin Epidemiol 2011;64:6-10.
- 41 Davies P, Walker AE, Grimshaw JM. *A systematic review of the use of theory in the design of guideline dissemination and implementation strategies and interpretation of the results of rigorous evaluations.* Implementation Sci 2010;5:14.
- 42 Decramer M, Rousso C. *Early detection: introduction.* Eur Respir J 2003;21(Suppl 39):1-2.
- 43 Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al. *Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids.* Ann Int Med 1993;118:770-8.
- 44 Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, et al. *The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:372-7.
- 45 Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease surveillance-United States, 1971-2000.* MMWR Surveill Summ 2002;51:1-16.
- 46 Mohangoo AD, van der Linden MW, Schellevis FG, et al. *Prevalence estimates of asthma or COPD from a health interview survey and from general practitioner registration: what's the difference?* Eur J Public Health 2005;16:101-5.
- 47 Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, et al. *Pharmaco-economic evaluation of COPD.* Chest 2000;118:1278-85.
- 48 Miravittles M, de la Roza C, Morera J, et al. *Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population.* Respir Med 2006;100:1973-80.
- 49 Poels PJ, Schermer TR, Jacobs A, et al. *Variation in spirometry utilization between trained general practitioners in practices equipped with a spirometer.* Scand J Prim Health Care 2006;24:81-7.
- 50 Chavannes N, Schermer T, et al. *Impact of spirometry in GPs' diagnostic differentiation and decision making.* Respir Med 2004;98:1124-30.
- 51 Jones RCM, Price D, Ryan D, et al., on behalf of The Respiratory Effectiveness Group. *Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort.* Lancet Respir Med 2014;2:267-76.
- 52 De Godoy I, Tanni SE, Sousa Coelho L, et al. *Smoking cessation program as a tool for the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease.* J Bras Pneumol 2007;33:282-6.
- 53 Dirven JAM, Tange HJ, Muris JWM, et al. *Early detection of COPD in general practice: patient or practice managed? A randomised controlled trial of two strategies in different socioeconomic environments.* Prim Care Respir J 2013;22:331-7.
- 54 Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. *Smoking cessation in patients with respiratory Diseases: a high priority, integral component of therapy.* Eur Respir J 2007;29:390-417.
- 55 Emery S, Gilpin EA, Ake C, et al. *Characterizing and identifying "hard-core" smokers: implications for further reducing smoking prevalence.* Am J Public Health 2000;90:387-94.
- 56 Fiore M, et al. *Treating tobacco use and dependence: 2008 Update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline Executive Summary.* Respiratory Care 2008;53(9).
- 57 Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. *Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD.* Chest 1999;115:957-65.
- 58 Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al., Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. *Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:778-84.
- 59 Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wet al. *A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J 2002;19:217-24.
- 60 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2008;359:1543-54.
- 61 Partridge MR, Karlsson N, Small IR. *Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey.* Curr Med Res Opin 2009;25:2043-8.
- 62 Bourbeau J, Bartlett SJ. *Patient adherence in COPD.* Thorax 2008;63:831-8.
- 63 Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. *Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study.* Eur Respir J 2011;37:264-72.
- 64 Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, et al. *Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1395-9.