

**PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER
LA GESTIONE INTEGRATA DELLA BPCO**

(titolo provvisorio)

INDICE

1.	Introduzione	pag. 3
2.	Definizione e diagnosi della BPCO	pag. 5
3.	Gestione integrata ospedale-territorio del paziente BPCO stabile	pag. 8
4.	Le riacutizzazioni	pag. 19
5.	Gestione ospedale territorio del paziente BPCO grave	pag. 22

APPENDICE	pag. 26
Appendice 1 – Questionario	pag. 27
Appendice 2 – Carta del Rischio per la BPCO	pag. 29

1. INTRODUZIONE

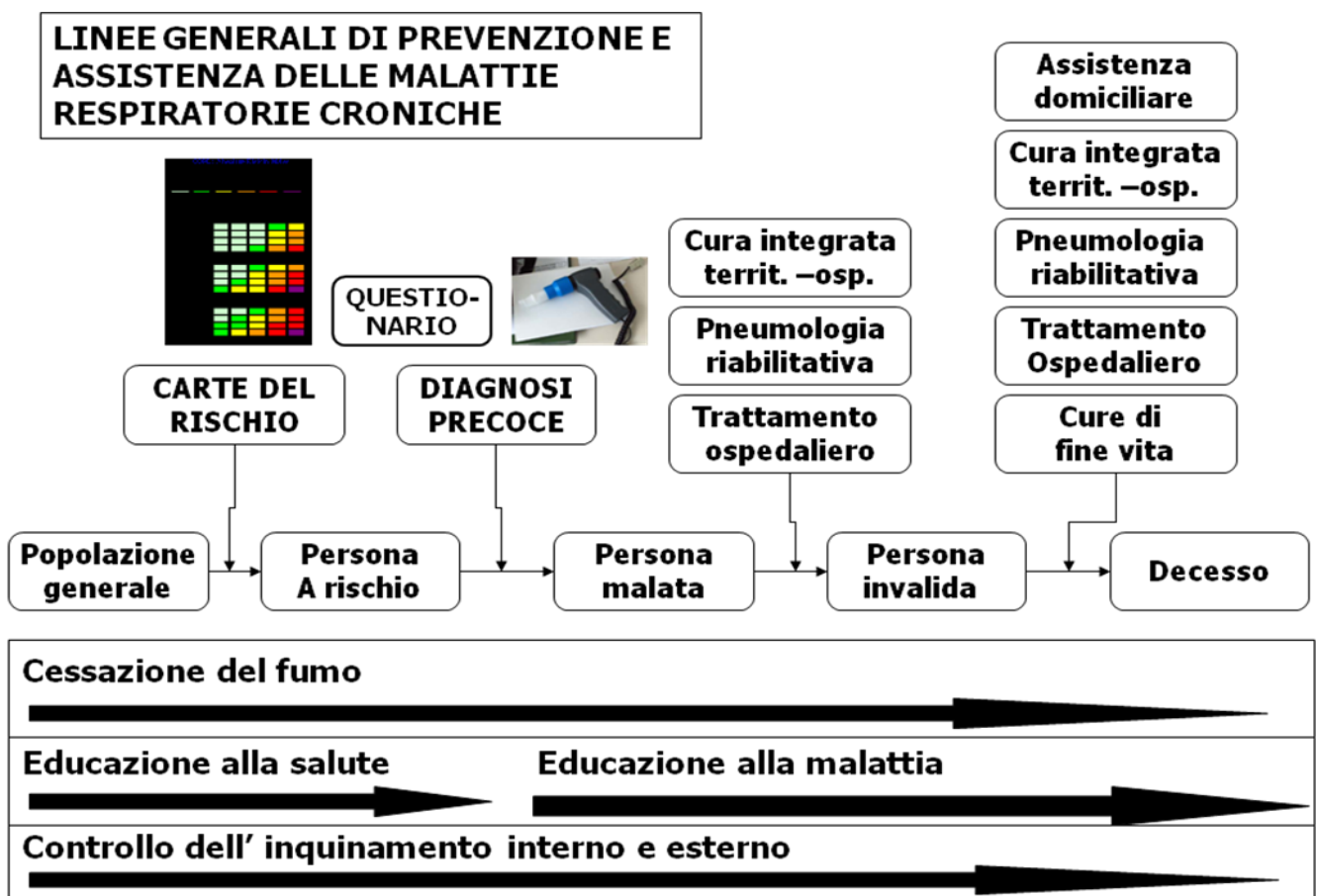
Le malattie respiratorie costituiscono un importante problema di salute pubblica in quanto rappresentano, unitamente al cancro del polmone, la seconda causa di morte a livello mondiale e sono più diffuse di quanto riteniamo a causa dell'elevata percentuale di sottodiagnosi rilevabile al momento attuale. Le prospettive future prevedono un ulteriore incremento della loro prevalenza per l'aumento dell'età media della popolazione e per le conseguenze della diffusione dell'abitudine al fumo, cosicché la sola broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sarà, già nel 2020, la terza causa di morte nel mondo.

I sintomi della BPCO, tosse, catarro, dispnea, vengono spesso ritenuti una conseguenza pressoché normale del fumo e/o dell'invecchiamento e pertanto sottovalutati per cui, al momento attuale, molti pazienti vengono diagnosticati soltanto nella quinta decade di vita, quando la loro funzione respiratoria è già significativamente compromessa. All'alto grado di sottodiagnosi, e quindi di sottotrattamento negli stadi iniziali della malattia, si aggiunge spesso il medesimo fenomeno negli stadi medio-avanzati, nei quali frequentemente la diagnosi viene posta in occasione di una riacutizzazione che ha portato al ricovero in ospedale. Questa situazione evidenzia uno standard di cura non adeguato in tutti gli stadi della malattia e costituisce un problema generale anche nei Paesi sviluppati a tutti i livelli di intervento, da un limitato intervento preventivo fino ad una inappropriata gestione a lungo termine.

Questo documento prende in considerazione alcuni aspetti particolarmente rilevanti della BPCO utilizzando come base di partenza le linee guida sulla BPCO pubblicate dalla Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGE.NA.S) e vuole essere una proposta di percorso

diagnostico-terapeutico per la gestione integrata di questa malattia indirizzandosi a tutti coloro che affrontano tali problematiche e pertanto alla medicina specialistica e territoriale con particolare riguardo alla medicina generalistica, alle figure professionali del comparto, alle associazioni dei pazienti ed alle Istituzioni.

Il gruppo di lavoro che ha elaborato il documento ha visto la partecipazione delle tre società scientifiche maggiori di Medicina Respiratoria (AIMAR, AIPO e SIMeR), di una qualificata rappresentanza della Medicina Generalistica e di rappresentanti del Ministero della Salute e dell'AGE.NA.S. in qualità di osservatori esterni indipendenti e di garanti dei principi di natura etica, sociale e solidaristica. L'obiettivo è quello di rendere disponibile operativamente un testo sintetico che possa anche fungere a tutti i livelli da documento di indirizzo per la gestione integrata di una malattia con così marcato impatto sociale quale la BPCO.



2. DEFINIZIONE E DIAGNOSI DELLA BPCO

2.1 Definizione

La BPCO è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica) e del parenchima polmonare (enfisema). La BPCO è associata con l'inalazione di sostanze nocive, soprattutto fumo di tabacco, e si manifesta con tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo. Può indurre importanti effetti sistemici ed essere associata a differenti comorbidità legate alla cronicità ed all'invecchiamento.

2.2 Diagnosi

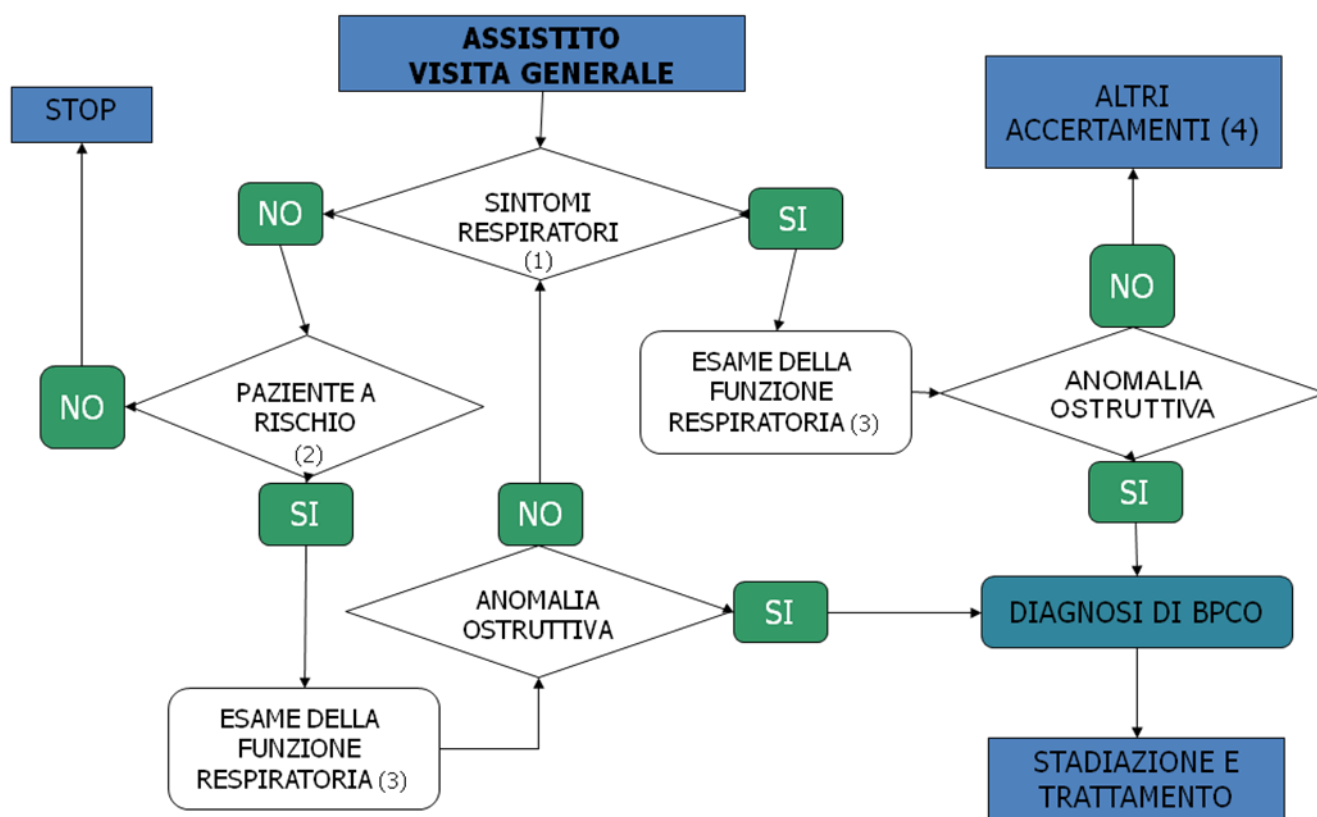
La diagnosi di BPCO si basa sulla presenza di sintomi respiratori e/o esposizione a fattori di rischio e sulla dimostrazione dell'ostruzione mediante test di funzione respiratoria. La presenza di un rapporto fra volume espiratorio massimo per secondo e capacità vitale (FEV_1/VC) che rimane inferiore ai limiti di norma anche dopo somministrazione di un broncodilatatore è criterio sufficiente per confermare il sospetto clinico di malattia. Il rapporto $FEV_1/FVC < 70\%$, frequentemente utilizzato come limite inferiore di normalità genera una sottovalutazione della malattia (falsi negativi) nei soggetti di età < 50 anni e una sopravvalutazione (falsi positivi) nei soggetti di età > 50 anni. E' preferibile adottare come limite inferiore di normalità il 95° percentile del valore predetto per età e sesso (nella pratica 88%-89% rispettivamente nell'uomo e nella donna). Numerosi spirometri sono già attrezzati per l'utilizzo di questo criterio. Un altro elemento critico di analisi è la sottovalutazione della capacità vitale mediante esecuzione della curva con manovra forzata (FVC) rispetto alla esecuzione con manovra lenta (VC). E' necessario sottolineare che la spirometria non è, e non deve essere, l'unico criterio su cui basare la diagnosi e decidere nel tempo la terapia più appropriata. La sintomatologia riportata dalla persona con BPCO, la riferita qualità di vita,

che il Medico - generalista o specialista - rappporterà allo stile di vita proprio dell'assistito, sarà anche presa in considerazione e costituirà punto di riferimento quanto i dati della fisiopatologia respiratoria. Nel caso che la spirometria non fosse oggettivamente effettuabile (pazienti intrasportabili, con demenza, che rifiutino il test...) è consentita una diagnosi di presunzione basata sul dato anamnestico e sulla sintomatologia.

Per migliorare la diagnosi il primo soggetto da responsabilizzare è il cittadino, in relazione alla importanza dei sintomi respiratori. La tosse protratta per più di due settimane, il catarro che si forma per molti giorni consecutivi e con cadenza periodica, i fatti infettivi delle alte vie respiratorie (raffreddore, influenza) che tardano a guarire e, soprattutto, la dispnea sproporzionata allo sforzo prodotto o comunque più pronunciata rispetto ai propri coetanei sono segni che, se presenti, devono essere riferiti al proprio Medico di Medicina Generale (MMG). E' compito delle Istituzioni a livello centrale e locale - con gli opportuni strumenti di comunicazione - sensibilizzare la popolazione generale.

Il MMG deve sapere inquadrare i sintomi respiratori nella storia personale del suo assistito (anche servendosi delle carte del rischio respiratorio per BPCO) e disporre, ogni volta che lo ritenga giustificato, l'esecuzione degli opportuni approfondimenti diagnostici, in particolare (ma non solo) la spirometria e/o la visita specialistica. Al MMG compete anche la possibilità di ricerca attiva di casi, attraverso l'uso di questionari dedicati che consentano lo screening dei casi di BPCO. L'utilizzo di una cartella clinica elettronica puntualmente aggiornata con i dati del paziente consente e facilita al medico generale e agli altri specialisti di monitorare nel tempo l'andamento della malattia nel singolo paziente e nel complesso della popolazione assistita. Sono soprattutto le società scientifiche che devono attivarsi per la realizzazione di questo obiettivo.

PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA BRONCO-PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA



Legenda

- (1) Ricerca attiva dei sintomi, anche con questionari "ad hoc", ogni 1-2 anni se presente rischio (Vedi appendice 1)
- (2) Utilizzo carte del rischio CNR-ISS (Vedi appendice 2)
- (3) Spirometria semplice o spirometria globale, cioè con volumetria polmonare, se necessario.
- (4) Per altre malattie respiratorie o di altri apparati.

3. GESTIONE INTEGRATA OSPEDALE-TERRITORIO DEL PAZIENTE BPCO STABILE

La malattia è definita dalla Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una "malattia prevenibile e curabile": questa definizione impone precise responsabilità agli specialisti, alla medicina del territorio, al programmatore sanitario ed alle società scientifiche. Sempre in base a quanto raccomandato dalla GARD dell'OMS, infatti, un sistema sanitario nazionale dovrebbe concentrarsi:

- sul controllo del fumo di sigaretta nonché sugli altri - meno violenti - fattori di rischio;
- sulla educazione sanitaria della popolazione generale alla prevenzione primaria e secondaria;
- sulla diagnostica precoce mediante semplici ed economici mezzi diagnostici;
- sulla formazione professionale del personale sanitario alla prevenzione primaria, alla diagnosi precoce (anche mediante l'individuazione delle persone a rischio di sviluppare la malattia) e alla terapia ottimale e sostenibile;
- sull'educazione terapeutica dei pazienti per l'autogestione della malattia;
- sulla messa in rete dei differenti sanitari responsabili della salute dei cittadini, in modo da assicurare alla persona con BPCO una assistenza integrata.

3.1. Monitoraggio del paziente BPCO stabile

PUNTI CHIAVE

La gestione della persona con BPCO raggiunge elevati livelli di complessità negli stadi avanzati della malattia, allorché alla marcata compromissione funzionale si associano alterati scambi gassosi, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, un crescente livello di dispnea e la presenza di comorbilità cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche e psichiatriche.

Questo gruppo di pazienti, pur rappresentando una frazione modesta delle persone con BPCO, ha un impatto molto pesante sul S.S.N. perché richiede una gestione complessa e articolata fra territorio e ospedale che assorbe molte risorse e genera costi elevati. L'integrazione fra Specialista Pneumologo, Medico di Medicina Generale ed altri specialisti, di volta in volta competenti, assicura una migliore gestione della persona con BPCO, allorché sono ben definiti i compiti che ciascun professionista deve svolgere nell'ambito di un percorso diagnostico e terapeutico condiviso e costruito in modo appropriato per i differenti livelli di gravità della malattia.

Si propone nelle seguenti tabelle il **piano di monitoraggio** da seguire nei diversi livelli di gravità (come sotto definiti) della malattia.

TAB. 1 PIANO DI MONITORAGGIO DELLA BPCO

Solo chi lo fa se specifico oppure Tutti	Monitoraggio della Bronchite Cronica (senza ostruzione)	Monitoraggio della BPCO con "lieve compromissione funzionale" (FEV₁ > 80% del teorico) scarsamente sintomatica, senza comorbidità	Monitoraggio della BPCO con "moderata compromissione funzionale" (FEV₁ ≤ 80 > 49% del teorico) dispnea da sforzo, eventuali comorbidità	Monitoraggio della BPCO con "grave compromissione funzionale" (FEV₁ < 50 > 30% del teorico) dispnea da sforzo, comorbidità	Monitoraggio della BPCO "molto grave" (FEV₁ < 30% del teorico) con Insufficienza Respiratoria e comorbidità (PaO₂ < 60 mmHg)
	Biennale	Annuale	Annuale	Annuale	Annuale (°) semestrale
Disassuefazione tabagica, se fumatore	Tutti e/o centro antifumo	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) e dei fattori di rischio	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti
Pulsossimetria	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti
Spirometria semplice	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti	MMG, specialisti
Consulenza pneumologica	Medico specialista in caso di dubbio diagnostico	Medico specialista	Medico specialista	Medico specialista	Medico specialista
Spirometria globale		Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico
Misura della capacità di diffusione (DLCO)	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico (°)
Rx torace (*)	Rx torace (*)	Rx torace (*)	Rx torace (*)	Rx torace (*)	Rx torace (*)
ECG (*)	ECG (*)	ECG (*)	ECG (*)		
ECG-ecocardiogramma				ECG-ecocardiogramma (*)	ECG-ecocardiogramma (*)
Emogasanalisi arteriosa				Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico
Test del cammino dei 6 minuti			Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico (°)
Saturazione O ₂ notturna (*)			Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico	Laboratorio specialistico (°)
Altre consulenze o indagini (*)			Altre consulenze o indagini (*)	Altre consulenze o indagini (*)	Altre consulenze o indagini (*)
	(*) quando indicato	(*) quando indicato	(*) quando indicato	(*) quando indicato	(*) quando indicato
			Il Medico di Medicina Generale è responsabile del monitoraggio della terapia cronica, ogni 6 mesi rivaluta ambulatorialmente il paziente, effettua controlli della SatO ₂ in caso di riacutizzazione e nei due mesi successivi, lo invia allo specialista in caso di variazioni persistenti del quadro clinico.	Respiratoria di II° livello (3-4-5-6-7) 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 suo domicilio al massimo ogni 2 mesi, invia immediatamente allo specialista in caso di riacutizzazione e/o di comparsa di nuovi segni e sintomi. Lo Specialista Pneumologo è responsabile della gestione delle riacutizzazioni fino alla loro stabilizzazione e monitorizza le comorbidità avvalendosi delle necessarie consulenze.

3.2. Terapia della BPCO in fase stabile

PUNTI CHIAVE

STADI

La BPCO è una malattia cronica e irreversibile che evolve verso stadi di maggiore gravità se non si eliminano i principali fattori di rischio e non si instaura una terapia adeguata e continuativa nel tempo, di tipo farmacologico e non farmacologico, diversificata a seconda dello stadio di gravità della malattia.

L'**abolizione dei fattori di rischio** è quindi il primo provvedimento che si deve adottare nell'approccio alla BPCO e in questo contesto è fondamentale la cessazione della abitudine al fumo di tabacco. Tutti i pazienti fumatori con BPCO accertata, nei quali la cessazione del fumo è misura terapeutica essenziale, devono essere assistiti per la cessazione dell'abitudine al fumo con trattamento comportamentale e farmacologico. I medici generali devono registrare il dato fumo nella cartella di ogni paziente e fornire a tutti i fumatori almeno un avviso di minima per la cessazione.

3.2.1 Terapia farmacologica

Il caposaldo della terapia farmacologica della BPCO è rappresentato dai farmaci broncodilatatori a lunga durata di azione. I farmaci disponibili per il trattamento della BPCO stabile sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Farmaci per la terapia		
Classe	Farmaco	Caratteristiche
Anticolinergici a lunga durata di azione (LAMA)	tiotropio bromuro	durata di azione di 24 ore
β -2 agonisti a lunga durata di azione (LABA)	formoterolo, salbutamolo indacaterolo	durata di azione di 12 ore durata di azione di 24 ore
Combinazioni preformate LABA+corticosteroidi Inalatori	salmeterolo+fluticasone formoterolo+budesonide	durata di azione di 12 ore (raccomandate nei pazienti più gravi, con frequenti riacutizzazioni e nei pazienti con caratteristiche di reversibilità dell'ostruzione)
Altri farmaci broncodilatatori		
β -2 agonisti a breve durata di azione (SABA)	Terbutalina salbutamolo, fenoterolo	rapido esordio della broncodilatazione durata di azione di 4-6 ore
Anticolinergici a breve durata di azione	ipratropio bromuro * ossitropio bromuro *	esordio meno rapido, ma durata un po' più lunga dei SABA (6-8 ore)
Metilxantine	teofilline orali a lento rilascio	finestra terapeutica ristretta farmaci aggiuntivi nei pazienti più gravi

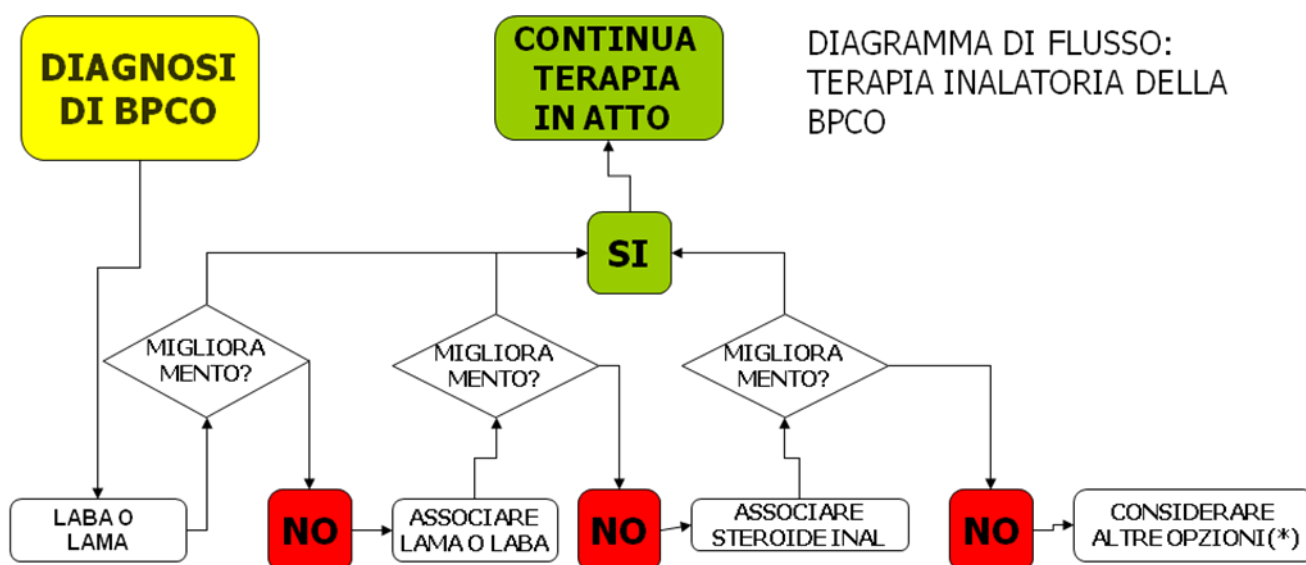
* non sono più disponibili in MDI ma solo per aerosol terapia tradizionale

INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI

- I. Accertare la diagnosi di BPCO, sulla base dell'analisi dei fattori di rischio, della sintomatologia e della dimostrazione spirometrica di ostruzione persistente al flusso aereo (vedi sezioni precedenti)
- II. Raccomandare la modificazione degli stili di vita ed in particolare:
 - A. abolizione completa del fumo di sigaretta;
 - B. alimentazione equilibrata;
 - C. attività fisica.
- III. Considerare il trattamento regolare con un broncodilatatore a lunga durata d'azione (tiotropio, indacaterolo, formoterolo, salmeterolo). Nel paziente in terapia rivalutare:
 - A. la variazione dei sintomi, particolarmente la maggiore tolleranza all'esercizio fisico e la riduzione della dispnea da sforzo;
 - B. il miglioramento della funzione polmonare in termini non solo di flussi ma anche e soprattutto di volumi;
 - C. la riduzione degli episodi di riacutizzazione e di ospedalizzazione;
 - D. il ricorso a broncodilatatori a breve durata d'azione come supporto occasionale;
 - E. gli eventuali eventi collaterali e/o avversi.
 - F. La corretta assunzione della terapia inalatoria
- IV. Nel caso di risultato giudicato insoddisfacente e/o ulteriormente migliorabile da parte della persona con la malattia e/o dal medico, considerare:
 - A. l'aumento della dose del singolo broncodilatatore se possibile;
 - B. l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione.
- V. In pazienti con FEV1 <60% del valore predetto e che abbiano:
 - A. storia clinica sospetta per iperreattività bronchiale significativa o asma (es. ostruzione scarsamente reversibile in non fumatori/fumatrici)
 - B. storia clinica di frequenti riacutizzazioni (>2/anno)

considerare l'aggiunta di steroide inalatorio (CSI = corticosteroide inalatorio) alla terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione. L'impiego di combinazioni fisse (LABA + CSI) può migliorare la *compliance* della persona.

La scelta terapeutica può dipendere dalla gravità della malattia, considerata nel suo complesso di sintomi, funzione e comorbidità (Diagramma di Flusso)



(*) Altre Opzioni: SABA, SAMA; Teofillina, Inibitori PDE-4, Steroidi orali.

Cessazione del fumo



Educazione alla malattia



Controllo dell' inquinamento interno e esterno



L'efficacia della farmacoterapia della BPCO, come illustrato nel Diagramma di Flusso è stata dimostrata da recenti studi clinici su ampie popolazioni.

La **vaccinazione antinfluenzale** si è dimostrata molto utile nei pazienti con BPCO. Meno evidente è il beneficio della **vaccinazione antipneumococcica** con vaccino polisaccaridico. Non vi sono dati sufficienti per attestare l'efficacia di **mucoregolatori**, **antiossidanti e immunostimolanti** nel ridurre l'incidenza e durata degli episodi di riacutizzazione.

3.2.2 Terapia non farmacologica

Gli stadi più avanzati e gravi della BPCO spesso sono accompagnati dalla presenza di una ipossiemia arteriosa che determina riduzione della sopravvivenza allorché raggiunge valori inferiori ai 55- 60 mmHg. In questi casi è necessaria la **Ossigenoterapia continua a lungo termine (OLT)**, vale a dire una ossigenoterapia somministrata per almeno 18 ore al giorno e sempre nel periodo notturno a bassi flussi di ossigeno (in genere da 1 a 2 litri/min.). Il flusso deve essere adeguato a mantenere la $PaO_2 > 60$ mm Hg e la saturazione di ossigeno ($SO_2\%$) $> 92\%$. In persone con facile tendenza all'ipercapnia indotta dall'OLT si può accettare un limite $SO_2 > 88\%$ utile a prevenire episodi ricorrenti di acidosi respiratoria.

Le indicazioni alla OLT sono riportate nella tabella 3:

Tabella 3. Indicazioni alla OLT
$PaO_2 < 55$ <i>Vi è indicazione alla OLT nei pazienti che in fase stabile, a riposo e con il miglior trattamento possibile, in esami emogasometrici ripetuti nel tempo (a distanza di almeno quindici giorni l'uno dall'altro), presentano:</i> - $PaO_2 < 55$ mmHg ($SO_2 < 88\%$) - PaO_2 compresa fra 56 e 59 mmHg, ($SO_2 < 89\%$), in presenza di ipertensione polmonare, cuore polmonare, edemi declivi, ematocrito $> 55\%$ <i>L'efficacia del flusso di ossigeno prescelto e la persistenza dell'indicazione alla OLT devono essere verificate periodicamente nel tempo.</i>

Le persone con BPCO che:

- I. presentano frequenti riacutizzazioni e necessitano di ripetuti ricoveri ospedalieri,
 - II. mostrano una chiara tendenza all'ipercapnia,
- possono beneficiare di un trattamento ventilatorio cronico non invasivo **(NIV)** dopo opportuna valutazione specialistica.

Per migliorare la funzionalità polmonare, in pazienti selezionati, è possibile ricorrere anche a tecniche chirurgiche, come la **bullectomia**, cioè l'asportazione di bolle polmonari, ed alla **riduzione di volume polmonare**, che può essere ottenuta attraverso l'ablazione

chirurgica delle zone polmonari apicali interessate dal processo enfisematoso, o mediante l'introduzione all'interno dei bronchi di valvole unidirezionali finalizzate a desufflare il parenchima enfisematoso o di sostanze chimiche atte ad occluderlo, escludendolo dalla ventilazione.

3.3. Riabilitazione

PUNTI CHIAVE

La riabilitazione respiratoria (RR) viene definita come "un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza, rivolto a pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, che sono sintomatici e spesso limitati nelle attività della vita quotidiana, in tutti gli stadi di gravità. Integrata nel trattamento individuale del paziente, la RR ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre il consumo di risorse sanitarie attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della malattia".

Obiettivi

La riabilitazione respiratoria migliora la dispnea, la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita nei soggetti affetti da BPCO. Minori evidenze sono disponibili per altri risultati, quali la prevenzione delle complicanze e delle riacutizzazioni, il rallentamento della progressione della malattia e il miglioramento della sopravvivenza. La RR sembra in grado di ridurre l'utilizzo di risorse sanitarie, probabilmente diminuendo la durata delle ospedalizzazioni e gli accessi al servizio sanitario non programmati. La RR non ha effetti significativi sul declino funzionale del FEV₁ e probabilmente non arresta il declino della limitazione al flusso aereo nella BPCO.

Selezione dei pazienti

Una attenta selezione del paziente è importante per l'individualizzazione del programma ed è fondamentale per la riuscita del programma stesso.

Controindicazioni

Età e gravità della malattia non costituiscono allo stato attuale limitazioni alla RR. L'abitudine tabagica non costituisce una controindicazione al programma riabilitativo: nel programma devono essere comprese sessioni per smettere di fumare. Le principali controindicazioni sono riassunte nella Tabella 4.

Tabella 4 Principali controindicazioni al programma riabilitativo	
CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE	ALTRE CONTROINDICAZIONI
Mancata volontà a partecipare al programma Cattiva aderenza al programma	Barriere linguistiche Compromissione cognitiva Problemi socioeconomici Lontananza dall'ospedale

Composizione del programma riabilitativo

La composizione del programma riabilitativo individualizzato presuppone l'attuazione di attività utili e necessarie che possono essere variamente combinate in funzione della valutazione iniziale. Nella Tabella 5 riportiamo l'elenco delle attività possibili, suddividendole in fondamentali o irrinunciabili e accessorie o complementari:

Tabella 5 Attività	
ATTIVITA' FONDAMENTALI	• Ottimizzazione delle terapie farmacologiche in atto e necessarie • Allenamento muscolare delle estremità (arti superiori e/o inferiori) • Educazione sanitaria (conoscenza della malattia e/o condizione, nozioni prognostiche, importanza degli stili di vita) e self-management • Sostegno psicologico e psico-sociale
ATTIVITA' ACCESSORIE	• Allenamento dei muscoli respiratori • Fisioterapia del torace (promozione del controllo e della eliminazione dell'accumulo patologico di secrezioni nelle vie aeree) • Sostegno nutrizionale

Valutazione dei risultati

Rappresenta uno dei momenti fondamentali del programma. Attualmente si tendono ad inserire misure di "obiettivi e risultati" per ogni singolo aspetto del paziente, e quindi misure basate sul miglioramento del danno funzionale, della disabilità e dell'impatto sociale della malattia; la valutazione funzionale è importante, almeno all'inizio, per la individualizzazione del programma. Gli indicatori correlati a obiettivi e risultati possono essere classificati in obbligatorie* e facoltative° (Tabella 6).

Tabella 6 Obiettivi e Indicatori	
INDICATORI	Valutazione della funzione respiratoria* Valutazione della tolleranza all'esercizio* Valutazione della dispnea* Valutazione della forza muscolare° Valutazione psicologica° Valutazione nutrizionale°
OBIETTIVI	Miglioramento della Qualità della vita (QoL) Aumento della Sopravvivenza Controllo e razionalizzazione dei Costi

4. LE RIACUTIZZAZIONI

PUNTI CHIAVE

La persona con BPCO va incontro a numerose riacutizzazioni nel corso della storia naturale della malattia. La frequenza e la gravità delle riacutizzazioni sono tra i fattori determinanti la prognosi della BPCO.

Le riacutizzazioni di BPCO rappresentano la principale causa di visite mediche, di ospedalizzazione e di morte nei pazienti con BPCO.

Le riacutizzazioni di BPCO sono più frequenti nei pazienti con maggiore compromissione funzionale e possono lasciare temporaneamente la persona con BPCO in condizioni di rilevante inabilità fisica anche dopo la dimissione dall'ospedale.

E' indispensabile prevenire le riacutizzazioni e trattarle tempestivamente all'esordio dei primi sintomi, per ridurre l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente. Le persone con BPCO che soffrono di un maggior numero di riacutizzazioni possono presentare un declino più rapido della funzionalità respiratoria.

Il costo di gestione della BPCO è da ricondursi per l'80% al costo delle riacutizzazioni e, in particolare, al fallimento della terapia della riacutizzazione che da solo risponde del 60-70% dei costi totali.

La riacutizzazione della BPCO (*AECOPD acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*) è definita da una modificazione acuta dei sintomi abituali della persona con BPCO, cioè dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della abituale variabilità giornaliera e che richiede un cambiamento della terapia.

Il primo fondamentale compito del Medico di Medicina Generale è la diagnostica differenziazione tra la riacutizzazione della malattia e l'aggravamento dei sintomi dovuto, in una percentuale non piccola (circa il 30%) ad altre malattie quali embolia polmonare, scompenso cardiocircolatorio, pneumotorace, polmonite, fratture costali o vertebrali, uso inappropriato di farmaci (sedativi, narcotici e betabloccanti).

4.1. Prevenzione delle riacutizzazioni

I provvedimenti che possono essere adottati per la prevenzione delle riacutizzazioni e il loro valore allo scopo sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7 Provvedimenti adottabili per la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO	
Provvedimento	Efficacia
Vaccinazione antinfluenzale	dimostrata utilità
Tiotropio bromuro somministrato nel lungo termine	dimostrata utilità
LABA somministrati nel lungo termine	dimostrata utilità
Associazione LABA + corticosteroidi inalatori	dimostrata utilità
Continuazione della terapia steroidea per os per un breve periodo dopo l'AECOPD	dimostrata utilità
Riabilitazione respiratoria	dimostrata utilità
Sospensione della abitudine al fumo	dimostrata utilità
Vaccinazione antipneumococcica con vaccino polisaccaridico	possibile utilità
Farmaci mucolitici-antiossidanti	possibile utilità
Lisati	possibile utilità

4.2. Terapia delle riacutizzazioni

La terapia farmacologica della riacutizzazione curabile a domicilio consiste sostanzialmente nella somministrazione degli stessi farmaci utilizzati per la fase stabile della malattia, modificando i dosaggi, la frequenza delle dosi ed eventualmente la via di somministrazione e aggiungendo, se necessario, altri presidi farmacologici come gli antibiotici. Il primo

provvedimento da instaurare nella terapia domiciliare è l'aggiunta di broncodilatatori a rapida/breve azione (SABA).

Vi è evidenza circa l'utilità della somministrazione di corticosteroidi per via sistemica durante la riacutizzazione. Gli antibiotici sono raccomandati soprattutto nelle riacutizzazioni con presenza di aumento del volume e della purulenza dell'espettorato.

Nonostante un adeguato e tempestivo intervento terapeutico, alcuni pazienti, a causa della gravità della BPCO e/o della riacutizzazione, non rispondono prontamente al trattamento domiciliare e quindi rientrano in uno o più dei criteri che indicano la necessità di ricovero in ospedale (Tabella 8).

Tabella 8 Criteri che indicano la necessità del ricovero in ospedale del paziente con riacutizzazione di BPCO
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Inadeguata o mancata risposta al trattamento instaurato a domicilio- Presenza di comorbidità a 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 significativo della ipossiemia- Aggravamento della ipercapnia (non rilevabile a domicilio)- Alterazioni dello stato mentale- Mancanza o inaffidabilità della assistenza familiare- Incertezza nella diagnosi |
|---|

5. GESTIONE OSPEDALE TERRITORIO DEL PAZIENTE BPCO GRAVE

5.1. Gestione ospedaliera della fase acuta

Le persone con BPCO “grave” e “molto grave”, in occasione di riacutizzazioni, devono, a seconda della gravità della Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) sviluppata, essere trattati in ambito pneumologico in strutture dedicate con differenti livelli di cure (Unità di monitoraggio, Unità di Terapia intensiva intermedia respiratoria, Unità di Terapia intensiva respiratoria), oppure in ambito rianimatorio se all’IRA si associa la compromissione simultanea di più organi, configurando in tal modo la cosiddetta Multiple Organ Failure (MOF).

È auspicabile che la dimissione del paziente venga sempre concordata preliminarmente con il medico curante. Nelle sottostante Tabella 9 si ricordano i criteri di stabilità definiti per il ritorno al domicilio.

TAB. 9

- Terapia broncodilatatrice inalatoria richiesta meno di 6 volte al giorno
- Capacità del paziente di camminare nella stanza
- Capacità del paziente di nutrirsi e dormire senza grave dispnea
- Controllo di eventuale iperreattività bronchiale
- Stabilità clinica anche senza terapia parenterale da almeno 12-24 ore
- Emogasanalisi stabile da almeno 12-24 ore
- Piena comprensione della gestione terapeutica domiciliare da parte del paziente o di chi se ne prende cura
- Avvenuta pianificazione del follow-up e dell’assistenza domiciliare
- Coinvolgimento consapevole del paziente, della famiglia e del medico curante nella terapia domiciliare

5.2. Percorso di assistenza domiciliare con teleassistenza

E' necessario realizzare sul territorio un sistema di cure integrate, con possibilità di erogare cure adeguate anche al di fuori dell'ospedale per acuti e dei reparti di riabilitazione post-acuta.

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

Nell'ambito di un programma di cura domiciliare gli interventi professionali possibili sono sicuramente molti, ma non possono prescindere dalla permanenza dello specialista pneumologo di riferimento nell'equipe di gestione del paziente. Oltre allo specialista pneumologo ed al medico di medicina generale la complessità dei pazienti affetti da insufficienza respiratoria richiede l'intervento di diversi professionisti sanitari, indicati nella Tab. 10.

TAB. 10

- Medico referente ADI
- Infermiere professionale "specializzato"
- Terapista della riabilitazione respiratoria
- Logopedista
- Psicologo
- Dietista

Ovviamente l'esistenza di siffatti gruppi professionali deve anche prevedere una rete pneumologica omogeneamente distribuita nei territori regionali, in grado di garantire monitoraggi telematici a distanza, servizi di seconda opinione attivi 24 ore, accesso del pneumologo al domicilio del paziente ove ritenuto indispensabile e soprattutto ospedalizzazione rapida delle criticità cliniche comunque prevedibili.

Nelle tabelle 11 e 12 sono riportati, rispettivamente, gli obiettivi e le criticità della teleassistenza pneumologica.

Tabella 11 Obiettivi

- 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 MMG
- Ridurre le visite ambulatoriali dello specialista pneumologo
- Ridurre gli spostamenti ed i costi ad esso correlati

Tabella 12 Criticità

- Possibile perdita di contatto diretto fra medico e paziente
- Problematiche di sicurezza dei dati personali
- Disponibilità di accesso diretto alla rete
- Interattività con i sistemi informatici
- Carenza di politiche omogenee sul territorio nazionale
- Carenza di dati definitivi sui vantaggi di sistema
- Non universalità dei sistemi dedicati
- Carenza di legislazione dedicata ai problemi della sicurezza sia del paziente che del prescrittore

Ruolo delle Istituzioni

Tenuto conto dell'impatto sanitario, sociale ed economico della BPCO spetta alle Istituzioni: ASL, Regioni, Ministero della Salute, assicurare in maniera uniforme e corretta la gestione dei pazienti BPCO, in particolare di quelli più gravi, intervenendo a diversi livelli.

E' necessario che:

- a) su tutto il territorio nazionale vi sia una omogenea presenza di U.O. pneumologiche dotate di UTIR o UTIIR o Unità di monitoraggio respiratorio, distribuite secondo predefiniti criteri di numerosità di abitanti e/o di estensione del territorio;
- b) almeno a livello regionale si realizzi un punto di monitoraggio attivo H24 che, attraverso call center, risolva il problema della teleassistenza pneumologica garantendo al paziente con Insufficienza Respiratoria il necessario supporto sanitario omnicomprensivo;

- c) in ogni Regione si individuino strutture riabilitative per pazienti post acuti con un numero di posti letto adeguato alla popolazione e, in ogni ASL, si attivino sul territorio strutture per la riabilitazione respiratoria ambulatoriale, intervento di mantenimento fondamentale e di costo contenuto nella BPCO.

APPENDICE

APPENDICE 1

QUESTIONARIO

QUESTIONARIO

1. Tossisce di frequente?
2. Le capita di avere spesso del catarro che viene su con la tosse?
3. Le capita di avere mancanza di fiato se fa anche semplici attività?
4. Facendo attività fisica Le e' capitato di avere più mancanza di respiro dei suoi compagni coetanei?
5. Avverte rumori quando respira sotto sforzo o di notte?
6. Le capita frequentemente di prendere raffreddori che durano di più di quelli di altre persone che Lei conosce?

Se un paziente di 40 anni o più, fumatore o ex-fumatore, risponde "sì" anche a una sola di queste domande, allora è indicato prescrivere l' esecuzione di un esame spirometrico.

APPENDICE 2

LA CARTA DEL RISCHIO PER LA BPCO (*)

(*) Estratto da "Fumo e patologie respiratorie Le carte del rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Tumore al polmone" - ISS

Premessa

I fumatori nel mondo sono circa un miliardo. Nelle società occidentali e industrializzate questo numero è in declino, ma nelle fasce di popolazione a basso reddito permane una tendenza all'aumento dell'abitudine al fumo specie nei paesi in via di sviluppo. Si prevede che, a meno di una inversione dell'attuale tendenza, entro il 2005 il numero dei fumatori possa giungere ad oltre 1,6 miliardi. (1)

In Italia fuma il 26,2% della popolazione adulta: il 30,0% degli uomini ed il 22,2% delle donne. Gli ex fumatori sono il 24,8% degli uomini e l'11,2% delle donne. I non fumatori sono il 45% dei maschi ed il 66,3% delle donne. Il 55,3% dei fumatori fuma più di 15 sigarette al dì. (Doxa 2004) (2)

La dipendenza da fumo di tabacco è riconosciuta come una condizione patologica nella decima revisione della classificazione delle malattie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e nel manuale diagnostico e statistico dell'Associazione Americana di Psichiatria.

Le patologie correlate al fumo sono responsabili del 10% dei decessi nella popolazione adulta. In Italia, come in tutto il mondo occidentale, il fumo attivo è la principale causa evitabile di morbosità e mortalità. Le patologie maggiormente chiamate in causa sono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), il tumore al polmone e le malattie cardiovascolari.

La consapevolezza dei danni alla salute legati al tabagismo, oltre che del loro costo sociale ed economico, ha alimentato un acceso dibattito sulle misure da intraprendere per contenere i danni e distribuire equamente i costi.

Recentemente l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha presentato la

prima carta del rischio italiano per eventi coronarici secondo le abitudini al fumo tenendo conto degli altri fattori di rischio come il colesterolo e la pressione arteriosa sistolica. (3)

Non esisteva invece una carta del rischio respiratorio che permettesse di valutare la probabilità di un soggetto o di una parte della popolazione di ammalarsi di BPCO o tumore al polmone.

Per tale motivo l'ISS ha promosso e coordinato una ricerca con lo scopo di elaborare delle carte del rischio italiane per la BPCO ed il tumore al polmone.

Il rischio di contrarre queste malattie è stato valutato in funzione dell'età, dell'abitudine al fumo di tabacco e di altre variabili legate a condizioni ambientali: esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, gas e vicinanza dell'abitazione a fonti di inquinamento atmosferico.

La ricerca è stata eseguita dall'Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e dal Dipartimento di Epidemiologia dell'ASL RME di Roma.

I dati, riportati in tabelle colorimetriche, sono frutto di indagini epidemiologiche condotte dai due Istituti e dalla collaborazione del Dipartimento di Epidemiologia dell'ASL RME con il Dipartimento di Medicina Ambientale dell'Università di Padova, l'Istituto dei Tumori di Napoli e l'Unità di Epidemiologia dei Tumori dell'Università di Torino.

Complessivamente è stato valutato un campione significativo di soggetti appartenenti ad aree diverse. Per la carta del rischio di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva sono stati analizzati 5.493 soggetti e 3.570 soggetti per quanto riguarda il rischio del tumore polmonare.

La carta del rischio respiratorio si propone come uno strumento di educazione sanitaria ed ha lo scopo di fornire al medico e al

cittadino una stima quantitativa sia del rischio di sviluppare determinate patologie respiratorie in presenza di date condizioni, sia dei benefici derivanti da variazioni di una o più componenti delle stesse. Ovviamente studi futuri, di dimensioni più elevate, potranno fornire una conferma delle stime presentate e permetteranno una valutazione delle modifiche nelle abitudini di vita eventualmente subentrare.

Carta del rischio di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Carta del rischio assoluto

Serve a calcolare, prendendo in considerazione l'abitudine al fumo, la probabilità del soggetto di ammalarsi di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) nei 10 anni successivi all'età che ha al momento della consultazione. Il rischio è stato 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

Serve 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 non esposto. Il rischio di ammalarsi del soggetto è riferito ai 10 anni successivi alla sua età. I fattori di rischio considerati, ai quali il soggetto è o non è esposto, sono: esposizione lavorativa a sostanze nocive quali polveri, fumi, sostanze chimiche ed esposizione a inquinamento ambientale.

Rischio Assoluto di BPCO nella Popolazione Maschile

Probabilità di contrarre la malattia nei 10 anni successivi all'età attuale del soggetto, in funzione dei fattori di rischio considerati

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

Livelli di rischio - in percentuale					
molto basso	basso	lieve	moderato	alto	molto alto
					
< 3%	3-4%	5-9%	10-19%	20-39%	≥40%

Rischio Assoluto di BPCO nella Popolazione Femminile

Probabilità di contrarre la malattia nei 10 anni successivi all'età attuale del soggetto, in funzione dei fattori di rischio considerati

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

Livelli di rischio - in percentuale					
molto basso	basso	lieve	moderato	alto	molto alto
					
< 3%	3-4%	5-9%	10-19%	20-39%	≥40%

Rischio Relativo di BPCO nella Popolazione Maschile

Numero di volte in più che il soggetto rischia di ammalarsi nei 10 anni successivi all'età attuale, rispetto ai non fumatori non esposti

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

Livelli di rischio - in numero di volte					
molto basso	basso	lieve	moderato	alto	molto alto
1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5

Carta del rischio di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

Rischio Relativo di BPCO nella Popolazione Femminile

Numero di volte in più che il soggetto rischia di ammalarsi nei 10 anni successivi all'età attuale, rispetto ai non fumatori non esposti

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

Livelli di rischio- in numero di volte					
molto basso	basso	lieve	moderato	alto	molto alto
1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5

Come consultare la carta del rischio di BPCO

La carta di rischio è costituita da una serie di tabelle colorimetriche suddivise per classi d'età e per le seguenti categorie: non-fumatori, ex-fumatori, fumatori.

Una volta scelta la classe di età si identifica la casella colorata incrociando i dati relativi a:

- categoria di abitudine al fumo di tabacco alla quale appartiene il soggetto: non-fumatore, ex-fumatore, fumatore
- presenza o assenza degli altri fattori di rischio: esposizione lavorativa a polveri, fumi, sostanze chimiche ed esposizione a inquinamento ambientale.

Il rischio si quantifica confrontando il colore della casella corrispondente alle caratteristiche del soggetto con la legenda presente in ogni pagina.

Rischio assoluto

Il rischio assoluto è la probabilità di contrarre una malattia in un arco di tempo determinato e successivo all'età che ha il soggetto (o la popolazione in studio) al momento della consultazione. In queste carte di rischio l'arco di tempo considerato è di 10 anni. Il rischio viene calcolato in base allo stile di vita del soggetto e rapportato ai fattori di rischio ai quali è o non è esposto.

Il rischio assoluto è espresso in percentuale. Ad esempio, un maschio fumatore di 45 anni con esposizione ambientale e lavorativa nei prossimi 10 anni avrà una probabilità del 20-39% di ammalarsi di BPCO. A livello di popolazione ciò significa che in quella fascia di popolazione considerata, fra 10 anni, probabilmente vi saranno 20-39 casi di BPCO su 100 individui.

Rischio relativo

Il rischio relativo è il rapporto tra il rischio assoluto di un soggetto esposto ad uno o più fattori di rischio e quello di un soggetto dello stesso sesso e della stessa età senza alcuna esposizione.

Il rischio relativo è espresso in numero di volte. Ad esempio, un rischio maggiore di 5 volte per la BPCO in un maschio di 45 anni, fumatore e con esposizione lavorativa, significa che nei prossimi 10 anni avrà un rischio superiore di 5 volte di ammalarsi di BPCO rispetto ad un coetaneo non fumatore e senza alcuna esposizione. A livello di popolazione ciò significa che in quella fascia d'età, fra 10 anni, probabilmente vi sarà un aumento di oltre 5 volte nel numero di casi di BPCO tra i fumatori con esposizione lavorativa, rispetto al numero di casi di BPCO tra i non fumatori senza alcuna esposizione.

Bibliografia

(1) World Health Organization, "Tobacco Control Country Profiles" (2nd edition) USA 2003.
O. Shafey, S. Dolwick, G.E. Guindon, "Eds".
www.who.int

(2) Il Fumo in Italia
www.ossfad.iss.it

(3) Progetto Cuore
www.iss.it

(4) Scognamiglio A, Matteelli G, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, Viegi G. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Ann. Ist. Super. Sanità, 2003; 39(4):467-484.

(5) Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 1999; 3:1034-1042.

(6) Gulsvik A. The global burden and impact of chronic obstructive pulmonary disease worldwide. Monaldi Arch. Chest. Dis., 2001; 56; 261-264.

(7) "Cause di morte anno 2000" Roma, ISTAT 2003
www.istat.it

- (8) Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration*, 2001; 68; 4-19.
- (9) Clark NM, Bailey WC, Rand C. Advances in prevention and education in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157; S155-S167.
- (10) Baldacci S, Carrozzi L, Viegi G, Giuntini C. Assessment of respiratory effect of air pollution: study design on general population samples. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1997; 16; 77-83.
- (11) Baldacci S, Angino A, Martini F, Borbotti M, Matteelli G, Scognamiglio A, Di Pede F, Bianchi F, Viegi G. Health effects of waste incinerator in an Italian general population sample. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22; 557s.
- (12) Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int. J. Cancer*, 2001; 91; 876-887.
- (13) Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.*, 2000; 321; 323-329.
- (14) Crispo A, Brennan P, Jockel KH, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex and never smokers in european men. *Br. J. Cancer*, (in corso di stampa).