

NOTA 99

Farmaci inclusi nella Nota 99	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO.
LABA - beta2-agonista a lunga durata d'azione • formoterolo • indacaterolo • olodaterolo • salmeterolo LAMA - anticolinergico a lunga durata d'azione • aclidinio • glicopirronio • tiotropio • umeclidinio LABA + ICS (steroidi inalatorio) • formoterolo/beclometasone • formoterolo/budesonide • salmeterolo/fluticasone propionato • vilanterolo/fluticasone furoato LABA + LAMA • Indacaterolo/glicopirronio • Vilanterolo/umeclidinio • Olodaterolo/tiotropio • Formoterolo/aclidinio • Formoterolo/glicopirronio LAMA + LABA + ICS (unico erogatore) • Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/	La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV1/FVC¹ (dopo broncodilatazione) <0,70 (70%). • se FEV1 ≥50% il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica. • se FEV1 <50% la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Al fine di definire un migliore approccio terapeutico le variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il questionario mMRC[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CAT^{^^})], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi. Il trattamento farmacologico è complementare al trattamento non-farmacologico: i medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.

¹ FEV1= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS;
FVC= Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.

umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifenateato • Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato									
Trattamento Farmacologico secondo le LG GOLD	<table border="1"> <tr> <td> ≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti </td><td> <u>Gruppo E</u> LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL </td></tr> <tr> <td> Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti </td><td> <table border="1"> <tr> <td> <u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> <u>Gruppo B</u> LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td>mMRC 0 -1 e/o CAT <10</td><td>mMRC ≥2 e/o CAT ≥10</td></tr> </table> </td></tr> </table> *un SABA (Short Acting Beta Agonist) oppure un SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist). Un loro impiego al bisogno è previsto anche in tutti i livelli della malattia come rescue therapy, in caso di bronco-ostruzione acuta. Un ricorso frequente ai SABA/SAMA è indice di scarso controllo della malattia **Terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica	≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<u>Gruppo E</u> LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL	Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<table border="1"> <tr> <td> <u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> <u>Gruppo B</u> LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td>mMRC 0 -1 e/o CAT <10</td><td>mMRC ≥2 e/o CAT ≥10</td></tr> </table>	<u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting)	<u>Gruppo B</u> LABA + LAMA**	mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10
≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<u>Gruppo E</u> LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL								
Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<table border="1"> <tr> <td> <u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> <u>Gruppo B</u> LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td>mMRC 0 -1 e/o CAT <10</td><td>mMRC ≥2 e/o CAT ≥10</td></tr> </table>	<u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting)	<u>Gruppo B</u> LABA + LAMA**	mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10				
<u>Gruppo A</u> Un broncodilatatore (short* o long acting)	<u>Gruppo B</u> LABA + LAMA**								
mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10								
Raccomandazioni delle LG GOLD per i trattamenti successivi	In caso di mancata/insufficiente risposta clinica al trattamento, verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE). Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:								

	1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA 2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di: - prendere in considerazione un eventuale cambio di dispositivo inalatore o di molecole - Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i - Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea ● Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea: 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili $<300 \text{ cell}/\mu\text{L}$. 1a. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici $\geq 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$ passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS). 1b. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina. 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{L}$; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.
Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS	a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici $<100 \text{ cell}/\mu\text{L}$) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici $\geq 100 \text{ cell}/\mu\text{L}$)
	Considerare una <i>de-escalation</i> (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS.

[^] **Questionario mMRC** (da Fletcher CM BMJ 1960; 2: 1662)

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare)
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

^{^^} **Questionario CAT** (COPD Assessment Test CATTM) (da Jones et Al ERJ 2009;34(3):648-54)

Non tossisco mai	① ② ③ ④ ⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	① ② ③ ④ ⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	① ② ③ ④ ⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	① ② ③ ④ ⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	① ② ③ ④ ⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	① ② ③ ④ ⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	① ② ③ ④ ⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE			

DIAGNOSI

Le principali linee guida¹⁻³ sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri l'esistenza di un'ostruzione bronchiale persistente. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione per via inalatoria di una dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione al fine di annullare la presenza di una ostruzione bronchiale reversibile, riducendo di conseguenza la variabilità fra diverse determinazioni.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida citate:

- i sintomi caratteristici sono rappresentati da dispnea cronica ed evolutiva eventualmente associata a tosse ed espettorazione, caratterizzate anche da una possibile variabilità nel corso delle 24 ore;
- la diagnosi deve essere confermata dalla spirometria, in particolare il rapporto FEV1/FVC deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una bronco-ostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di FEV1, vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
 - Lieve = FEV1 $\geq$ 80% del valore teorico
 - Moderata = FEV1 $<$ 80% e $\geq$ 50% del valore teorico
 - Grave = FEV1 $<$ 50% e $\geq$ 30% del valore teorico
 - Molto grave = FEV1 $<$ 30% del valore teorico

Si evidenzia che l'utilizzo del rapporto FEV1/FVC $<$ 0,70 (70%) può generare una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età $<$ 50 anni⁴⁻⁶ e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età $>$ 50 anni^{4,7}. Tale parametro è però di semplice determinazione ed è stato utilizzato nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci broncodilatatori. Sarebbe preferibile utilizzare, come limite inferiore di normalità (LLN), il 95° percentile del valore predetto del rapporto FEV1/FVC, comunemente conosciuto come indice di Tiffeneau, che considera età, genere e caratteristiche antropometriche: tale valore nell'uomo è l'88% e nella donna 89%. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,8,9}. La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro⁶. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza

di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), co-morbilità, BMI^{1,9-11}.

È, infine, necessario sottolineare che, al di là della spirometria semplice, esistono indagini fisiopatologiche di secondo livello che definiscono ulteriormente il danno funzionale della BPCO. In particolare, la misura di tutti i volumi polmonari (spirometria globale) è utile per valutare il grado di iper-insufflazione polmonare e quello della capacità di diffusione, mediante il “transder” del monossido di carbonio (DLCO) per rivelare la presenza di enfisema polmonare e/o per sospettare una concomitante ipertensione polmonare. Potranno poi essere eseguiti approfondimenti diagnostici con tecniche di imaging.

In sintesi:

- per le **nuove diagnosi**, una spirometria semplice* (indagine di 1° livello) dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico e comunque dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta quando il quadro clinico si è stabilizzato. L'esecuzione di una spirometria durante la fase acuta non consente di definire in modo corretto il reale livello di gravità dell'ostruzione.

Il Medico di Medicina Generale che prende in carico il paziente deve valutarlo con una spirometria semplice, eseguita nel setting della Medicina Generale, o inviarlo dallo specialista operante nel Servizio Sanitario Nazionale. I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (fumatori o con esposizione ambientale) e che presentino dei sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea). Dopo la valutazione della spirometria semplice, integrata dai dati clinici, il medico (MMG o specialista) avrà gli elementi sufficienti per indirizzare il trattamento secondo le raccomandazioni di seguito riportate. Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave (FEV1 <50%), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di FEV1 sia considerato dal MMG grave per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, è opportuno inviare il paziente dallo specialista entro 6 mesi per eseguire indagini di 2° livello, come previsto dai LEA.

- per i **pazienti già in trattamento**
 - a. se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV1 è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi;

* **SPIROMETRIA SEMPLICE**

Test basato sulla sola curva flusso-volume

- b. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

In caso di ostruzione grave o molto grave ($FEV1 < 50\%$), o di una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea, è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello⁺, come previsto dai LEA.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa, la cui tendenza è una continua evoluzione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure atte ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo preventivo sia di tipo terapeutico, farmacologico e non farmacologico¹. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e Specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia^{3,5}. Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile. Nonostante le attuali ampie disponibilità di broncodilatatori per via inalatoria e di device, l'aderenza al trattamento nei pazienti con BPCO si attesta, a livello internazionale ed in Italia, intorno al 22-33%, confermando il ben noto basso livello di aderenza alla terapia inalatoria delle principali patologie ostruttive croniche respiratorie^{12,13}. Le raccomandazioni delle principali linee guida in merito alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

- è indicata una strategia terapeutica "a gradini" correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico);

⁺ SPIROMETRIA GLOBALE

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema⁴

- le scelte successive dipenderanno dalla risposta clinica e dalla tollerabilità del trattamento.

Gli scenari identificati dalle linee guida GOLD¹ e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia **iniziale e di mantenimento** sono le seguenti:

- Gruppo A: nei pazienti con sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT:< 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa nell'anno precedente, si raccomanda una terapia con un broncodilatatore long acting (LABA o LAMA) o un broncodilatatore short acting, solo in pazienti con dispnea molto occasionale.
- Gruppo B: nei pazienti sintomatici (mMRC: ≥ 2 oppure CAT: ≥ 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa, è raccomandata la terapia con doppia broncodilatazione LABA + LAMA^{1,14};
- Gruppo E: nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (storia annuale di almeno 1 riacutizzazione moderata o severa nei precedenti 12 mesi) si raccomanda il trattamento con doppia terapia broncodilatatrice LABA + LAMA; nei pazienti con livello di eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{l}$ si raccomanda l'utilizzo dell'ICS. La presenza di eosinofili suggerisce un tipo di flogosi, che necessita del trattamento con la triplice, che secondo le evidenze emerse da due ampi studi clinici randomizzati, IMPACT¹⁵ ed ETHOS¹⁶⁻¹⁸, riducono la mortalità per tutte le cause rispetto alla duplice terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Trattamento successivo in caso di mancata o insufficiente risposta clinica

Verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE).

- Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:

1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA

2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di:

- cambiare il dispositivo inalatore o le molecole
- Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i
- Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea

- Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea:
 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili plasmatici <300 cell/μL.
 - 1a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS) se eosinofili plasmatici ≥100 cell/μL.
 - 2a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 cell/μL considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina.
 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.

Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS

- a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS
- b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni
- c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/μL) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici ≥100 cell/μL)

Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite o di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS^{1,19-20}.

GLI EROGATORI

L'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria e garantire l'efficacia del trattamento. Una revisione della letteratura dall'American College of Chest Physicians e dall'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI)²¹ ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo. Le linee guida GOLD¹ ribadiscono che nessuno degli RCT condotti ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale. Affermano inoltre che è stata dimostrata una correlazione tra errato utilizzo del device e controllo dei sintomi della BPCO, sottolineando che in nessun caso,

indipendentemente dal device utilizzato, il paziente può essere esentato da una formazione sulla corretta tecnica inalatoria. Si può quindi affermare che un adeguato training sull'utilizzo del device, che includa anche dimostrazioni pratiche e re-check periodici, rappresenta la migliore garanzia di efficacia ed aderenza al trattamento²².

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La gestione globale della BPCO richiede un approccio complesso ed un costante monitoraggio del paziente, al fine di controllare i sintomi, ridurre la frequenza, la gravità delle riacutizzazioni e il rischio di ospedalizzazione. Garantire un trattamento non-farmacologico complementare al trattamento farmacologico, identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria dei farmaci, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare, indagare e trattare attivamente le co-morbidità, sono elementi sostanziali nella corretta strategia di gestione del paziente affetto da BPCO.

Bibliografia

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2026. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Published date: December 2018, update: July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
3. La gestione clinica integrata della BPCO rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2014;1:5-19 Disponibile online: www.aimarnet.it; www.aiponet.it; www.simernet.it; www.simg.it.
4. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expertbased diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
5. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
6. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity

- and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
7. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
 8. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Neder JA. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV₁/FVC Ratio? *Chest*. 2019 Sep;156(3):497-506. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768928.
 9. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:25.
 10. Celli B R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD *Eur Respir J* 2015; 45: 879-905.
 11. Miravitlles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247-57.
 12. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107:1481-90.
 13. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2023. Roma Agenzia italiana del farmaco 2024. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>.
 14. Maltais, François et al. "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial." *Respiratory research* vol. 20,1 238. 30 Oct. 2019, doi:10.1186/s12931-019-1193-9.
 15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
 16. Rabe, Klaus F et al. "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 35-48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
 17. Lipson, David A et al. "Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD." *The New England journal of medicine* vol. 378,18 (2018): 1671-1680. doi:10.1056/NEJMoa1713901.
 18. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
 19. Yang, Ian A et al. "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2012,7 CD002991. 11 Jul. 2012, doi:10.1002/14651858.CD002991.pub3.

20. Leitaó Filho, Fernando Sergio et al. "Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 204,10 (2021): 1143-1152. doi:10.1164/rccm.202102-0289OC
21. Dolovich M.B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of chest physicians/American College of asthma, Allergy, and Immunology, Chest 2005; 127:335-71.
22. Lavorini F et al. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMEr). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 34:25-30.