

## Indici di rischio per le riacutizzazioni e le ospedalizzazioni dovute a BPCO\*

Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP; Yuliya Lokhmygina, PhD;  
Kathryn Rice, MD, FCCP; Ware G. Kuschner, MD, FCCP;  
Amir Sharafkhaneh, MD, FCCP; George A. Sarosi, MD, FCCP;  
Peter Krumpel, MD, FCCP; Karen Pieper, MSc; Steven Kesten, MD, FCCP

**Oggetto dello studio:** La capacità di predire le riacutizzazioni in pazienti con BPCO potrebbe permettere un uso più razionale degli interventi preventivi. Il nostro scopo era di sviluppare indici di rischio per le riacutizzazioni e le ospedalizzazioni secondarie a riacutizzazione che potessero essere applicati ai singoli pazienti.

**Metodi:** La spirometria, le informazioni demografiche e la storia medica sono state ottenute all'inizio dello studio in 1829 pazienti con BPCO di grado da moderato a estremamente grave che entravano in uno studio sul tiotropio per via inalatoria. Durante il periodo di follow-up di 6 mesi sono state raccolte informazioni riguardo alle riacutizzazioni e alle ospedalizzazioni secondarie a riacutizzazione. L'analisi dei primi outcome sono state ottenute usando le regressioni per il rischio proporzionale di Cox univariate e multivariate.

**Risultati:** Durante il follow-up, 551 pazienti hanno avuto almeno una riacutizzazione e 151 pazienti almeno un'ospedalizzazione secondaria a riacutizzazione. Nel modello multivariato per la riacutizzazione, l'età avanzata, il FEV<sub>1</sub> in percentuale del predetto, la durata della BPCO, la tosse produttiva, l'uso di antibiotici o corticosteroidi sistemici per BPCO nell'anno precedente, l'ospedalizzazione per BPCO nell'anno precedente e l'uso di teofillina al momento dell'inizio dello studio predicevano un rischio maggiore. Nel modello multivariato per l'ospedalizzazione, l'età avanzata, il FEV<sub>1</sub> in percentuale del predetto, le visite al dipartimento d'emergenza o quelle cliniche non programmate per BPCO nell'anno precedente, qualsiasi comorbidità cardiovascolare e l'uso di prednisone a inizio studio erano associati ad un maggior rischio. Entrambi i modelli sulla riacutizzazione e sull'ospedalizzazione hanno fornito una discriminazione moderatamente buona con indici di concordanza validata di 0,66 e 0,73, rispettivamente. Sono forniti metodi per calcolare il rischio nei singoli individui.

**Conclusioni:** La spirometria insieme a poche domande rivolte al paziente sono fortemente predittive per le riacutizzazioni e le ospedalizzazioni secondarie a riacutizzazione nei 6 mesi successivi.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 1:24-32*)

**Parole chiave:** BPCO; riacutizzazioni; modelli di rischio

**Abbreviazioni:** c-index = indice di concordanza; ED = dipartimento d'emergenza

**L**e riacutizzazioni della BPCO sono eventi morbosi e costosi. Le riacutizzazioni alterano seriamente la qualità di vita e possono anche causare una perdita permanente della funzionalità respiratoria.<sup>1,2</sup> Le ospedalizzazioni secondarie a riacutizzazione determinano la parte maggiore delle spese per questa patologia.<sup>3</sup> Quindi, la prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO è considerata uno scopo importante nella gestione della malattia.<sup>4,5</sup> Un certo

numero di farmaci respiratori per via inalatoria, così come alcuni altri interventi, sembrano capaci di prevenire le riacutizzazioni o migliorarne la gravità.<sup>6</sup> Un metodo per valutare in modo verosimile il rischio nei singoli pazienti con BPCO potrebbe permettere di usare questi interventi in modo più razionale ed efficace dal punto di vista economico. Ci sono numerosi precedenti riguardo all'utilizzo di modelli di rischio come strumenti di gestione clinica, di cui

costituiscono due esempi gli eventi cardiovascolari e le polmoniti acquisite in comunità.<sup>7-10</sup> Un metodo realistico per stimare il rischio di riacutizzazione potrebbe essere utile anche per disegnare studi clinici e altri tipi di studi.

Studi osservazionali con differenti disegni hanno valutato i fattori di rischio per l'ospedalizzazione secondaria a BPCO. Fattori di rischio indipendenti riportati in questi studi includono bassi livelli di funzionalità polmonare,<sup>11-15</sup> il numero di farmaci respiratori,<sup>15</sup> l'età avanzata,<sup>16</sup> alterati livelli di emogasanalisi,<sup>11,17</sup> l'ipertensione polmonare,<sup>17</sup> un basso indice di massa corporea,<sup>17</sup> bassi livelli di attività fisica,<sup>11</sup> precedenti accessi in ospedale,<sup>11,13,15,16</sup> un'alterata qualità di vita,<sup>12,16,18,19</sup> la condizione di fumatore corrente,<sup>13,20</sup> la mancanza di vaccinazione contro l'influenza<sup>21</sup> e l'inquinamento atmosferico.<sup>22</sup> Mentre l'ospedalizzazione rappresenta un evento importante, la gran parte dei pazienti con riacutizzazioni clinicamente rilevanti non richiede ammissione in ospedale. Nessuno studio precedente ha tentato di identificare i fattori di rischio per riacutizzazione usando la raccolta di dati prospettici e una definizione chiaramente stabilita di riacutizzazione.

Abbiamo precedentemente riportato che il tiotropio, un broncodilatatore anticolinergico inalato una volta al dì, riduce la frequenza delle riacutizzazioni di BPCO e le ospedalizzazioni secondarie a riacutiz-

zazione.<sup>23</sup> In questo lavoro abbiamo usato informazioni cliniche ed individuali dei pazienti raccolte al momento basale da questo ampio studio clinico multicentrico al fine di sviluppare e validare gli indici di rischio per gli stessi due obiettivi. Presenteremo i nostri risultati in modo da permettere di assegnare un punteggio di rischio complessivo per i singoli pazienti.

## MATERIALI E METODI

Il trial è stato eseguito secondo le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki del 1975.<sup>24</sup> Il gruppo di revisori di tutti i centri medici partecipanti ha approvato lo studio. Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato scritto.

I dettagli del protocollo di studio sono stati precedentemente descritti.<sup>23</sup> Brevemente, tutti gli uomini e le donne seguiti presso i centri medici degli Affari dei Veterani partecipanti allo studio erano potenzialmente reclutabili. I criteri d'inclusione maggiori erano la diagnosi clinica di BPCO, l'età  $\geq 40$  anni, una storia di fumo  $\geq 10$  pacchetti-anno e  $FEV_1 \leq 60\%$  del predetto e  $\leq 70\%$  dell'FVC. I principali criteri d'esclusione erano una diagnosi clinica di asma, un infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti, una grave aritmia cardiaca o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nell'anno precedente, insufficienza renale nota di grado moderato-grave, ipertrofia prostatica di grado moderato-grave o ostruzione del collo vescicale, glaucoma ad angolo stretto, terapia radiante o chemioterapia in atto per neoplasia maligna e impossibilità a dare il consenso informato. Abbiamo escluso anche pazienti che assumevano corticosteroidi sistemici a dosi instabili o in dosi regolari  $\geq 20$  mg di prednisone (o equivalente) o che non si erano completamente ripresi da una riacutizzazione per almeno i 30 giorni precedenti la prima visita dello studio.

Al momento basale abbiamo raccolto con un questionario le informazioni riguardanti i dati demografici, l'anamnesi respiratoria, la terapia respiratoria in corso e la presenza di comorbidità. Le comorbidità sono state classificate per sistemi di organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.<sup>25</sup> A scopo di analisi, abbiamo preselezionato quei sistemi di organi che abbiamo ritenuto essere verosimilmente più importanti; quindi, li abbiamo raccolti in sette categorie come segue: 1) cardiovascolare, 2) endocrino/metabolico, 3) infettivo, 4) GI/epatobiliare, 5) muscoloscheletrico, 6) neuropsichiatrico e 7) genitourinario. Abbiamo misurato peso e altezza per calcolare l'indice di massa corporea. La spirometria è stata eseguita usando un comune normogramma predittivo e con strumentazione e metodi conformi alle raccomandazioni dell'American Thoracic Society.<sup>26,27</sup>

Ogni mattina i pazienti randomizzati hanno inalato il contenuto di una capsula di tiotropio (18  $\mu$ g) o di un identico dispositivo per inalazione di polvere secca come placebo (HandiHaler; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH; Ingelheim, Germany).<sup>28</sup> I pazienti hanno continuato ad assumere la loro terapia abituale, ad eccezione del fatto che non era permesso loro di usare alcun broncodilatatore anticolinergico in commercio. Il periodo di follow-up era di 6 mesi. Informazioni riguardanti riacutizzazioni ed ospedalizzazioni sono state raccolte durante visite ad intervalli di 3 mesi e con contatti telefonici tra le visite ad intervalli di 1 mese. Abbiamo definito una riacutizzazione come un insieme di sintomi respiratori (aumentati o di nuova insorgenza) tra più di uno dei seguenti: tosse, espettorato, sibili, dispnea o senso di oppressione toracica della durata di almeno 3 giorni e che richiedevano terapia con antibiotici e/o corticosteroidi sistemici e/o l'ammissione in ospedale. Abbiamo identificato le ospedalizzazioni dovute a riacutizzazione di BPCO da quei casi sulle cartelle cliniche che soddisfacevano la definizione di riacutizzazione prevista dal protocollo e in cui la revisione delle lettere di dimis-

\*Dal Dipartimento di Medicina dei Centri Medici degli Affari dei Veterani di Minneapolis, MN (Drs. Niewoehner e Rice), Palo Alto, CA (Dr. Kuschner), Houston, TX (Dr. Sharafkhaneh), Indianapolis, IN (Dr. Sarosi) e Reno, NV (Dr. Krumpke); l'Istituto di Ricerca Clinica Duke (Dr. Lokhnygina e Ms. Pieper), Durham, NC; e Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals (Dr. Kesten), Ridgefield, CT.

L'Istituto di Ricerca Clinica Duke si è occupato dei dati per lo studio. Il supporto amministrativo per tutti i centri dello studio è stato fornito dall'Istituto di Ricerca dei Veterani del Minnesota.

Il supporto finanziario è stato fornito da Boehringer-Ingelheim e Pfizer.

Il Dr. Niewoehner ha ricevuto finanziamenti, onorari o pagamenti per consulenze da Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca, GlaxoSmith-Kline, Adams Respiratory Therapeutics e Sanofi Pasteur negli ultimi 3 anni. Il Dr. Sharafkhaneh ha ricevuto compensi da Boehringer-Ingelheim, Pfizer e GlaxoSmith-Kline. Il Dr. Krumpke ha ricevuto finanziamenti, onorari o pagamenti per consulenze da Altana, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiron e Pulmonix. Il Dr. Kesten è un dipendente di Boehringer-Ingelheim. I Dr. Lokhnygina, Dr. Kuschner, Dr. Sarosi e Ms. Pieper non riportano possibili conflitti d'interesse.

Manoscritto ricevuto il 24 maggio 2006; revisione accettata l'8 settembre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Dennis E. Niewoehner, MD, FCCP, Veterans Affairs Medical Center, One Veterans Dr, Minneapolis, MN 55417; e-mail: [niewo001@umn.edu](mailto:niewo001@umn.edu)

(CHEST 2007; 131:20-28)

sione e di altre relazioni mediche disponibili indicavano che l'evento aveva determinato l'ospedalizzazione. Le ammissioni a case di riposo o ad altri luoghi di assistenza non sono state considerate come ospedalizzazioni.

Abbiamo eseguito l'analisi della regressione di Cox univariata e multivariata per valutare l'associazione tra le caratteristiche basali, le terapie concomitanti e il farmaco in studio e il tempo fino alla prima riacutizzazione e alle prime ospedalizzazioni dovute a riacutizzazione.<sup>29</sup> Per ciascun potenziale predittore continuo, l'aspetto della relazione con gli obiettivi è stato esaminato con una metodica di adattamento del modello che usa le funzioni curvilinee cubiche ristrette. Quando la relazione risultava non lineare, la curva cubica era approssimata con una curva lineare per permettere una migliore interpretazione clinica. I modelli finali sono stati costruiti usando un metodo di selezione per gradi. L'accuratezza predittiva dei modelli è stata quantificata calcolando l'indice di concordanza (indice-c). L'impatto del possibile eccessivo aggiustamento nella regressione per gradi è stato valutato successivamente con programma di "bootstrap". Si sono ricavati un centinaio di campioni, con sostituzione, e si sono calcolati gli indici-c aggiustando per la possibile sovrastima nell'adattare i modelli. Infine, sono stati costruiti normogrammi di rischio basati sui modelli multivariati selezionati.<sup>30</sup>

## RISULTATI

Abbiamo randomizzato 1829 soggetti tra circa 2498 candidati studiati da 26 centri medici degli Affari dei Veterani, dei quali 915 sono stati assegnati al placebo e 914 al tiotropio. I soggetti studiati erano prevalentemente bianchi (91%) e maschi (99%), riflettendo la composizione dei pazienti che ricevono cure mediche presso le strutture mediche degli Affari dei Veterani. Come mostrato in Tabella 1, i soggetti erano mediamente anziani (età media,  $68 \pm 9$  anni), avevano una BPCO relativamente grave ( $FEV_1$ , 36% del predetto), assumevano diversi farmaci respiratori e avevano numerose comorbidità. Abbiamo fortemente incoraggiato il follow-up anche tra quei pazienti che hanno interrotto il farmaco in studio. Il novanta per cento dei pazienti randomizzati hanno completato tutte le visite dello studio e approssimativamente solo il 6% dei dati riguardanti riacutizzazioni e ospedalizzazioni era mancante. Le relazioni di dimissione erano disponibili per la revisione nel 94% di tutte le ospedalizzazioni. Durante un periodo di follow-up di 6 mesi, 551 pazienti hanno avuto almeno una riacutizzazione e 151 pazienti sono stati ospedalizzati almeno una volta per riacutizzazione di BPCO.

Abbiamo analizzato le caratteristiche basali con l'analisi univariata di Cox considerando il tempo fino alla prima riacutizzazione di BPCO e il tempo fino alla prima ospedalizzazione attribuibile a riacutizzazione di BPCO come obiettivi dipendenti separati (Tabella 1). Come si potrebbe anticipare dalle ampie dimensioni del campione e dalla frequenza degli obiettivi, numerose caratteristiche basali erano associate sia con riacutizzazioni che con ospedalizzazioni dovute a riacutizzazione. Statisticamente, un rischio

significativamente maggiore era associato con l'età più avanzata, con la condizione di non fumatore, con una funzionalità respiratoria più compromessa, con l'uso domiciliare di ossigeno, con visite mediche prenotate più frequentemente, con visite cliniche o al dipartimento d'emergenza e ospedalizzazioni per BPCO non previste nell'ultimo anno, con l'uso più frequente di antibiotici o steroidi sistemici nell'ultimo anno e con l'uso di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione, un corticosteroide inalatorio o un corticosteroide orale al momento basale. L'assegnazione al placebo, la razza bianca, la presenza di tosse produttiva, la maggiore durata della BPCO, l'uso di  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione o di teofillina al momento basale e la presenza di qualsiasi comorbidità GI o epatobiliare erano associate con un rischio significativamente maggiore di riacutizzazione di BPCO ma non di ospedalizzazione. D'altro canto, un basso indice di massa corporea e la presenza di qualsiasi comorbidità cardiovascolare erano associate con un rischio significativamente maggiore di ospedalizzazione ma non di riacutizzazione.

Le Tabelle 2 e 3 indicano i parametri compresi nei modelli finali della regressione multivariata per riacutizzazione e ospedalizzazione per riacutizzazione. Un valore di  $FEV_1$  in percentuale del teorico inferiore, l'età più avanzata e l'ospedalizzazione per BPCO nell'anno precedente creano maggior rischio in entrambi i modelli. Altri parametri che si associano a rischio maggiore nel modello della riacutizzazione sono la durata della BPCO, la presenza di tosse produttiva, l'uso frequente di antibiotici o corticosteroidi sistemici per BPCO nell'ultimo anno e l'uso di teofillina come terapia di fondo. Altri parametri che si associano a rischio maggiore nel modello dell'ospedalizzazione comprendono le frequenti visite ambulatoriali non programmate oppure visite in ED per BPCO nell'ultimo anno, qualsiasi problema cardiovascolare e l'uso di corticosteroidi orali come terapia di fondo. Abbiamo valutato la discriminazione dei modelli multivariati calcolando indici-c. Entrambi i modelli hanno mostrato una discriminazione moderatamente buona e gli indici-c erano pari a 0,67 per il modello della riacutizzazione e a 0,75 per il modello dell'ospedalizzazione. Abbiamo, inoltre, analizzato la validità interna dei modelli e questi risultati hanno evidenziato un'eccellente concordanza sia per il modello della riacutizzazione (indice-c = 0,66) che per quello dell'ospedalizzazione (indice-c = 0,73).

La probabilità di un singolo paziente di avere sia una riacutizzazione che un ricovero per riacutizzazione può essere calcolata dalle informazioni che danno le Tabelle 4 e 5 e le Figure 1 e 2. Per esempio, un paziente di 60 anni (40 punti) con  $FEV_1$  del 40% del teorico (47 punti), senza tosse produttiva (0

**Tabella 1—Relazioni univariate delle caratteristiche basali con la prima riacutizzazione di BPCO e la prima ospedalizzazione secondo un modello di rischio proporzionale di Cox\***

| Variabili                                       | N./Totale<br>o Media<br>(Intervallo<br>interquartile) | Prima riacutizzazione                |                                       |                | Prima ospedalizzazione |                                       |                |
|---|---|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------------|---------------------------------------|----------------|
|   |   | Rischio<br>relativo di<br>fallimento | Intervallo<br>di confidenza<br>al 95% | Valore<br>di p | Rischio<br>relativo    | Intervallo<br>di confidenza<br>al 95% | Valore<br>di p |
| Assegnazione al tiotropio                       | 914/1.829   | 0,84                                 | 0,71–0,99                             | 0,038          | 0,74                   | 0,54–1,03                             | 0,072<br>0,002 |
| Età, 5 anni*                                    |   |                                      |                                       |                |                        |                                       |                |
| Tutti i pazienti                                | 69 (62–74)  | 1,07                                 | 1,01–1,12                             | 0,012          |                        |                                       |                |
| ≤ 65 anni                                       |   |                                      |                                       |                | 0,99                   | 0,78–1,26                             | 0,932          |
| > 65 anni                                       |   |                                      |                                       |                | 1,29                   | 1,10–1,51                             | 0,02           |
| Razza bianca                                    | 1.670/1.829   | 1,40                                 | 1,01–1,95                             | 0,045          | 1,06                   | 0,60–1,88                             | 0,840          |
| Fumatore  | 535/1.829   | 0,70                                 | 0,58–0,86                             | < 0,001        | 0,57                   | 0,38–0,85                             | 0,006          |
| Durata della BPCO dalla diagnosi                | 12 (5–16)   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       |                |
| Tutti i pazienti                                |   |                                      |                                       |                | 1,00                   | 0,99–1,02                             | 0,607          |
| ≤ 8 anni, 1 anno*                               |   | 1,10                                 | 1,05–1,15                             | < 0,001        |                        |                                       |                |
| > 8 anni, 1 anno*                               |   | 1,00                                 | 0,99–1,01                             | 0,501          |                        |                                       |                |
| Presenza di tosse produttiva                    | 1.193/1.829   | 1,43                                 | 1,19–1,72                             | < 0,001        | 1,14                   | 0,81–1,61                             | 0,453          |
| FEV <sub>1</sub> predetto, 5%*                  | 36 (26–45)  | 0,92                                 | 0,89–0,96                             | < 0,001        | 0,85                   | 0,79–0,90                             | < 0,001        |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, 0,1 U*                   | 0,48 (0,39–0,56)                                      | 0,80                                 | 0,74–0,86                             | < 0,001        | 0,72                   | 0,62–0,84                             | < 0,001        |
| Indice di massa corporea, 1 kg/m <sup>2</sup> * | 28 (24–31)  | 1,00                                 | 0,98–1,01                             | 0,637          | 0,97                   | 0,94–1,00                             | 0,046          |
| Uso domiciliare di ossigeno                     | 531/1.829   | 1,48                                 | 1,24–1,76                             | < 0,001        | 2,18                   | 1,57–3,01                             | < 0,001        |
| Visite programmate per BPCO nell'ultimo anno    |   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       | 0,113          |
| Nessuna visita                                  | 242/1.829   | 0,61                                 | 0,43–0,87                             | 0,006          | 0,78                   | 0,43–1,42                             | 0,419          |
| Una visita                                      | 271/1.829   | 0,77                                 | 0,56–1,07                             | 0,118          | 0,64                   | 0,34–1,18                             | 0,151          |
| Due visite                                      | 510/1.829   | 0,87                                 | 0,66–1,14                             | 0,308          | 0,62                   | 0,36–1,05                             | 0,074          |
| Tre visite                                      | 304/1.829   | 0,84                                 | 0,62–1,14                             | 0,266          | 0,70                   | 0,39–1,25                             | 0,232          |
| Quattro visite                                  | 277/1.829   | 1,23                                 | 0,92–1,65                             | 0,164          | 1,10                   | 0,64–1,88                             | 0,736          |
| Cinque o più visite                             | 225/1.829   | 1                                    |                                       |                | 1                      |                                       |                |
| Visite non programmate o al ED nell'ultimo anno |   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       | < 0,001        |
| Nessuna visita                                  | 1.300/1.829   | 0,38                                 | 0,28–0,50                             | < 0,001        | 0,32                   | 0,20–0,52                             | < 0,001        |
| Una visita                                      | 297/1.829   | 0,61                                 | 0,45–0,84                             | 0,002          | 0,40                   | 0,22–0,72                             | 0,002          |
| Due visite                                      | 124/1.829   | 0,63                                 | 0,43–0,92                             | 0,018          | 0,76                   | 0,41–1,44                             | 0,402          |
| Tre o più visite                                | 108/1.829   | 1                                    |                                       |                | 1                      |                                       |                |
| Ospedalizzazione per BPCO nell'ultimo anno      |   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       | < 0,001        |
| Nessuna ospedalizzazione                        | 1.543/1.829   | 0,42                                 | 0,30–0,58                             | < 0,001        | 0,20                   | 0,12–0,32                             | < 0,001        |
| Una ospedalizzazione                            | 208/1.829   | 0,80                                 | 0,56–1,16                             | 0,243          | 0,71                   | 0,42–1,23                             | 0,221          |
| Due o più ospedalizzazioni                      | 78/1.829  | 1                                    |                                       |                | 1                      |                                       |                |
| Antibiotici per la BPCO nell'ultimo anno        |   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       | < 0,001        |
| Nessun ciclo                                    | 1.001/1.827   | 0,35                                 | 0,29–0,43                             | < 0,001        | 0,40                   | 0,28–0,58                             | < 0,001        |
| Un ciclo  | 400/1.827   | 0,73                                 | 0,59–0,90                             | 0,004          | 0,53                   | 0,34–0,83                             | 0,005          |
| Due o più cicli                                 | 426/1.827   | 1                                    | 1                                     |                |                        |                                       |                |
| Steroidi sistemici per la BPCO nell'ultimo anno |   |                                      |                                       | < 0,001        |                        |                                       | < 0,001        |
| Nessun ciclo                                    | 1.334/1.826   | 0,33                                 | 0,27–0,42                             | < 0,001        | 0,29                   | 0,19–0,42                             | < 0,001        |
| Un ciclo  | 289/1.826   | 0,70                                 | 0,54–0,91                             | 0,007          | 0,62                   | 0,39–0,98                             | 0,041          |
| Due o più cicli                                 | 203/1.826   | 1                                    |                                       |                | 1                      |                                       |                |
| Terapia all'arruolamento                        |   |                                      |                                       |                |                        |                                       |                |
| β-agonisti a breve durata d'azione              | 1.684/1.828   | 1,82                                 | 1,24–2,68                             | 0,003          | 3,16                   | 1,17–8,54                             | 0,023          |
| β-agonisti a lunga durata d'azione              | 713/1.828   | 1,23                                 | 1,04–1,45                             | 0,018          | 1,31                   | 0,95–1,81                             | 0,103          |
| Corticosteroidi inalatori                       | 1.075/1.828   | 1,48                                 | 1,24–1,77                             | < 0,001        | 1,60                   | 1,13–2,27                             | 0,008          |
| Corticosteroidi orali                           | 122/1.828   | 2,17                                 | 1,66–2,82                             | < 0,001        | 3,01                   | 1,94–4,66                             | < 0,001        |
| Teofillina                                      | 264/1.828   | 1,60                                 | 1,30–1,98                             | < 0,001        | 1,28                   | 0,84–1,95                             | 0,255          |
| Comorbidità                                     |   |                                      |                                       |                |                        |                                       |                |
| Cardiovascolare                                 | 1.388/1.825   | 1,13                                 | 0,93–1,38                             | 0,230          | 2,34                   | 1,43–3,83                             | < 0,001        |
| Endocrino/metabolica                            | 901/1.825   | 1,02                                 | 0,86–1,21                             | 0,813          | 1,10                   | 0,79–1,51                             | 0,582          |
| Infettiva                                       | 359/1.825   | 1,02                                 | 0,83–1,26                             | 0,843          | 1,04                   | 0,70–1,56                             | 0,842          |
| GI/epatobiliare                                 | 896/1.825   | 1,24                                 | 1,05–1,47                             | 0,012          | 1,01                   | 0,73–1,39                             | 0,962          |
| Muscoloscheletrica                              | 838/1.825   | 1,12                                 | 0,94–1,32                             | 0,201          | 0,82                   | 0,59–1,13                             | 0,225          |
| Neuropsichiatrica                               | 719/1.825   | 1,02                                 | 0,86–1,21                             | 0,821          | 1,14                   | 0,82–1,57                             | 0,444          |
| Genitourinaria                                  | 588/1.825   | 1,10                                 | 0,92–1,32                             | 0,286          | 1,18                   | 0,84–1,65                             | 0,334          |

\*Differenza d'intervallo della variabile.

**Tabella 2—Relazioni multivariate delle caratteristiche basali della prima riacutizzazione di BPCO secondo un modello di rischio proporzionale di Cox**

| Parametri  | Rischio relativo di insuccesso | Intervallo di confidenza del 95% | Valore di p |
|--|--------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Età > 40 anni, 5 anni                                | 1,09                           | 1,04–1,15                        | < 0,001     |
| Durata della diagnosi di BPCO ≤ 8 anni, 1 anno*      | 1,04                           | 1,00–1,09                        | 0,047       |
| Presenza di tosse produttiva                         | 1,32                           | 1,10–1,60                        | 0,003       |
| Percentuale del FEV <sub>1</sub> teorico, 5%*        | 0,96                           | 0,93–0,99                        | 0,019       |
| Senza antibiotici per BPCO durante l'anno precedente | 0,57                           | 0,47–0,70                        | < 0,001     |
| Steroidi sistemici per BPCO nell'anno precedente     |                                |                                  |             |
| Nessun ciclo   | 0,54                           | 0,42–0,69                        | < 0,001     |
| Un ciclo   | 0,75                           | 0,58–0,98                        | 0,033       |
| Due o più cicli                                      | 1                              |                                  |             |
| Nessun ricovero per BPCO nell'anno precedente        | 0,80                           | 0,65–1,00                        | 0,047       |
| Teofillina all'inizio dello studio                   | 1,26                           | 1,02–1,57                        | 0,035       |

\*Differenza d'intervallo della variabile associata al rischio relativo.

punti), affetto da BPCO da 2 anni (5 punti), senza ricoveri ospedalieri per BPCO nell'ultimo anno (0 punti), un ciclo di corticosteroidi sistemici nell'ultimo anno (39 punti), uso di antibiotici per BPCO nell'ultimo anno (63 punti), che attualmente non assume teofillina (0 punti) avrebbe un punteggio di 194. Dalla Figura 1, un punteggio di 194 corrisponde ad una probabilità di 0,25 di avere una riacutizzazione nei prossimi 6 mesi. La Tabella 5 e la Figura 2 possono essere utilizzate in modo analogo per calcolare la probabilità di ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO nell'arco dei 6 mesi successivi. I grafici di affidabilità inseriti nelle Figure 1 e 2 indicano che le previsioni si correlano con i dati osservati in un ampio range di punteggi in entrambi i modelli.

#### DISCUSSIONE

Usando un database di un ampio studio abbiamo identificato che l'età avanzata e la funzionalità respiratoria compromessa sono i più importanti fattori di

rischio indipendenti sia per la riacutizzazione che per l'ospedalizzazione per riacutizzazione. Altri importanti fattori di rischio indipendenti in entrambi i modelli sono gli eventi medici (frequenza dell'uso di antibiotici e corticosteroidi sistemici, visite non programmate o visite in ED e ricoveri per BPCO nell'anno precedente) che potrebbero riflettere una predisposizione intrinseca alle riacutizzazioni non spiegate dall'età avanzata o dall'alterazione della funzionalità respiratoria. Abbiamo convalidato entrambi i modelli e presentiamo i risultati in una forma che permette la valutazione del rischio in singoli pazienti.

Questo è il primo studio che raccoglie informazioni sui fattori predittivi delle riacutizzazioni in modo prospettico utilizzando una chiara definizione della riacutizzazione. Studi precedenti<sup>11-13,15-20</sup> su questo argomento, tranne uno, hanno utilizzato l'ospedalizzazione per BPCO come sostituto della riacutizzazione e non hanno fornito informazioni sufficienti per poter calcolare il rischio del singolo paziente. L'unica eccezione era uno studio trasversale nel

**Tabella 3—Relazioni multivariate tra le caratteristiche basali della prima ammissione in ospedale per BPCO secondo un modello di rischio proporzionale di Cox**

| Parametri  | Rischio relativo di insuccesso | Intervallo di confidenza del 95% | Valore di p |
|--|--------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Età > 65 anni, 5 anni*   | 1,36                           | 1,18–1,56                        | < 0,001     |
| Percentuale del FEV <sub>1</sub> teorico, 5%*                                | 0,86                           | 0,80–0,93                        | < 0,001     |
| Visite non programmate ambulatoriali o ED per BPCO durante l'anno precedente |                                |                                  |             |
| Nessuna visita   | 0,54                           | 0,36–0,80                        | 0,002       |
| Una visita   | 0,58                           | 0,34–0,97                        | 0,036       |
| Due o più visite   | 1                              |                                  |             |
| Nessun ricovero per BPCO durante l'anno precedente                           | 0,34                           | 0,24–0,49                        | < 0,001     |
| Una o più comorbidità cardiovascolari  | 2,10                           | 1,28–3,46                        | 0,004       |
| Corticosteroidi orali basali   | 1,81                           | 1,14–2,88                        | 0,011       |

\*Differenza d'intervallo della variabile associate al rischio relativo.

**Tabella 4—Calcolo del punteggio di rischio di riacutizzazione dei singoli pazienti**

| Parametri  | Punteggio* | Inserire il punteggio per categoria e il punteggio totale |
|--|------------|---|
| Età, anni  |            | _____   |
| < 45   | 0          |   |
| 45–54  | 20         |   |
| 55–64  | 40         |   |
| 65–74  | 60         |   |
| 75–84  | 80         |   |
| ≥ 85   | 100        |   |
| Percentuale del FEV <sub>1</sub> teorico                     |            | _____   |
| 10–19  | 75         |   |
| 20–29  | 66         |   |
| 30–39  | 56         |   |
| 40–49  | 47         |   |
| 50–59  | 38         |   |
| 60–69  | 28         |   |
| Tosse produttiva   | 31         | _____   |
| Terapia di fondo con teofillina                              | 26         | _____   |
| Durata di BPCO, anni   |            | _____   |
| 1 = 0  | 0          |   |
| 2 = 5  | 5          |   |
| 3 = 9  | 9          |   |
| 4 = 14   | 14         |   |
| 5 = 19   | 19         |   |
| 6 = 23   | 23         |   |
| 7 = 28   | 28         |   |
| ≥ 8 = 33   | 33         |   |
| Uno o più cicli di antibiotici per BPCO nell'anno precedente | 63         | _____   |
| Cicli di steroidi sistemici per BPCO nell'anno precedente    |            | _____   |
| Uno  | 39         |   |
| Due o più  | 70         |   |
| Uno o più ricoveri per BPCO nell'anno precedente             | 24         |   |
| Totale   |            | _____   |

\*Punteggi all'interno di ogni categoria.

quale le informazioni sulle riacutizzazioni erano raccolte in modo retrospettivo attraverso un registro pazienti.<sup>14</sup>

Abbiamo confermato la proposta riportata precedentemente che la tosse produttiva è un fattore predittivo indipendente per la riacutizzazione.<sup>14</sup> Una scoperta unica di questo studio è la relazione, forte e indipendente, di qualsiasi comorbilità cardiovascolare con i ricoveri attribuiti a riacutizzazione di BPCO. Infatti, forse abbiamo sottostimato la forza di questa relazione, poiché abbiamo escluso dallo studio certi pazienti con storia recente di malattia cardiaca instabile. Non è noto se la malattia cardiovascolare veramente predispone a ricoveri BPCO-correlati o se si tratta soltanto di una diagnosi errata, dal momento che l'esordio clinico dello scompenso cardiaco acuto potrebbe mimare quello della riacutizzazione di BPCO.

**Tabella 5—Calcolo del punteggio di rischio di ospedalizzazione per BPCO dei singoli pazienti\***

| Parametri   | Punteggio* | Inserire il punteggio per categoria e il punteggio totale |
|---|------------|---|
| Età, anni   |            | _____   |
| < 70  | 0          |   |
| 70–74   | 12         |   |
| 75–79   | 23         |   |
| 80–84   | 35         |   |
| ≥ 85  | 46         |   |
| Percentuale del FEV <sub>1</sub> teorico                            |            | _____   |
| 10–19   | 89         |   |
| 20–29   | 78         |   |
| 30–39   | 67         |   |
| 40–49   | 56         |   |
| 50–59   | 44         |   |
| 60–69   | 33         |   |
| Steroidi orali di fondo   | 22         | _____   |
| Una o più comorbilità cardiovascolari                               | 28         | _____   |
| Visite non programmate o visite in ED per BPCO nell'anno precedente |            | _____   |
| Una   | 3          |   |
| Due o più   | 24         |   |
| Uno o più ricoveri per BPCO nell'anno precedente                    | 40         | _____   |
| Totale  |            | _____   |

\*Punteggi all'interno di ogni categoria.

I farmaci respiratori di fondo erano fattori predittivi univariati di riacutizzazione o di ospedalizzazione o di entrambi. Tuttavia, soltanto l'uso di corticosteroidi orali è stato preso in considerazione nel modello multivariato per l'ospedalizzazione, mentre l'assunzione di teofillina è stata presa in considerazione nel modello multivariato per la riacutizzazione. L'uso di corticosteroidi orali come fattore predittivo per l'ospedalizzazione era già noto.<sup>16</sup> Questo fatto non è molto sorprendente dato che il paziente BPCO cosiddetto “steroidi-dipendente” rappresenta un problema clinico ampiamente riconosciuto, dovuto in gran parte alle frequenti riacutizzazioni e ai frequenti ricoveri. Infatti, i corticosteroidi orali vengono prescritti in molti di questi pazienti, anche se la loro efficienza rimane dubbia.<sup>31</sup> In modo simile, la teofillina non viene più ampiamente utilizzata e si potrebbe pensare che i medici la riservino a pazienti difficili da trattare e particolarmente suscettibili a riacutizzazioni.

Nei modelli univariabili abbiamo identificato che i fumatori attuali avevano un rischio sostanzialmente più basso sia di riacutizzazioni che di ricoveri ospedalieri. Questo sembrerebbe un controsenso, ma sono stati riportati risultati simili in studi precedenti.<sup>13,14</sup> Dato che questo parametro non è stato preso in considerazione in nessuno dei modelli multiva-

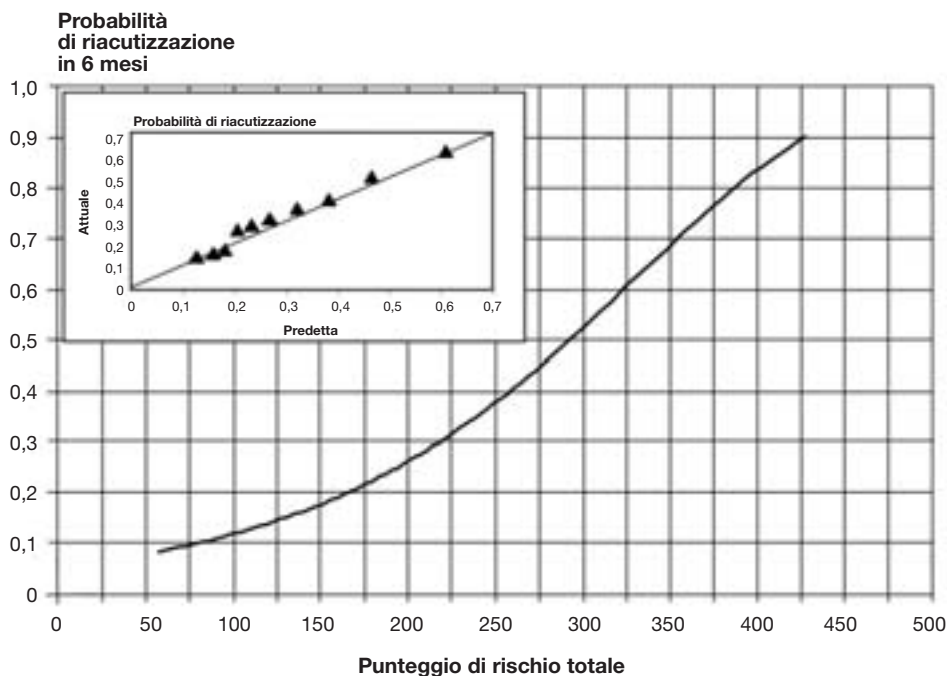


FIGURA 1. Andamento del punteggio di rischio totale di ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO nei 6 mesi successivi, come calcolato dalla Tabella 5. Il quadro interno rappresenta la curva di affidabilità confrontando le previsioni contro le probabilità attuali in un ampio intervallo.

riati abbiamo dedotto una linearità con altri fattori che erano significativi predittori di riacutizzazione, come la peggiore funzionalità respiratoria e l'anamnesi di frequenti riacutizzazioni. La scarsa funzionalità respiratoria e/o le frequenti riacutizzazioni potrebbero indurre il paziente a decidere di smettere di fumare. Questo effetto del “fumatore sano” è stato precedentemente descritto in pazienti con BPCO grave.<sup>32</sup> Al contrario, l'attuale abitudine tabagica è associata ad un sostanziale maggior rischio di ospedalizzazione tra soggetti con malattia meno grave.<sup>20</sup>

Gli indici di rischio descritti in questo studio presentano una serie di vantaggi. L'ampio numero del campione e la globale gravità della BPCO tra i soggetti partecipanti hanno fornito un adeguato numero di risultati per assicurare un livello di precisione statistica ragionevole. I dati basali e quelli finali sono di alta qualità, poiché abbiamo raccolto le informazioni in modo sistematico e prospettico. Pensiamo che sia improbabile aver perso molti casi di riacutizzazione e di ospedalizzazione, poiché abbiamo contattato i pazienti mensilmente. Abbiamo utilizzato una definizione della riacutizzazione “basata sugli eventi” che prende in considerazione sia un insieme di sintomi caratteristici sia un discreto intervento medico (antibiotici, corticosteroidi sistemici o ospedalizzazione).<sup>33</sup> Questa definizione escludeva condizioni più lievi, definite soltanto dalla sintomatologia o da cambiamenti della terapia, che sono dal punto di vista medico meno importanti e probabilmente

più difficili da identificare in maniera riproducibile. Per assicurare l'accuratezza della diagnosi di dimissione abbiamo revisionato le lettere di dimissione e tutti i documenti clinici disponibili per identificare la causa primaria. Infine, la valutazione del rischio del singolo paziente attraverso i nostri modelli può essere ottenuta facilmente, dato che richiede soltanto una spirometria e poche domande al paziente da parte del clinico.

Questo studio presenta anche una serie di limiti. Innanzitutto, non sappiamo se possiamo generalizzare i nostri modelli di rischio, poiché sono stati sviluppati da un database di uno studio che ha utilizzato criteri di eleggibilità certi, che è stato condotto in un unico sistema assicurativo e che ha compreso poche donne. Questi problemi vengono in qualche misura attenuati perché lo studio è stato condotto in 26 centri distribuiti su una vasta area e con criteri di eleggibilità presi dagli standard della maggior parte degli studi sulla BPCO. Tra i dati potenzialmente utili che non abbiamo raccolto, quello più importante sarebbe la qualità della vita, poiché parecchi studi hanno dimostrato che è un potente fattore predittivo indipendente dell'ospedalizzazione.<sup>12,16,18,19</sup> Tuttavia, somministrare uno strumento per la qualità della vita validato richiede tempo e probabilmente non può essere realizzato tranne che in ambito di ricerca.

In conclusione, abbiamo sviluppato dei modelli per valutare il rischio di riacutizzazione di BPCO e di

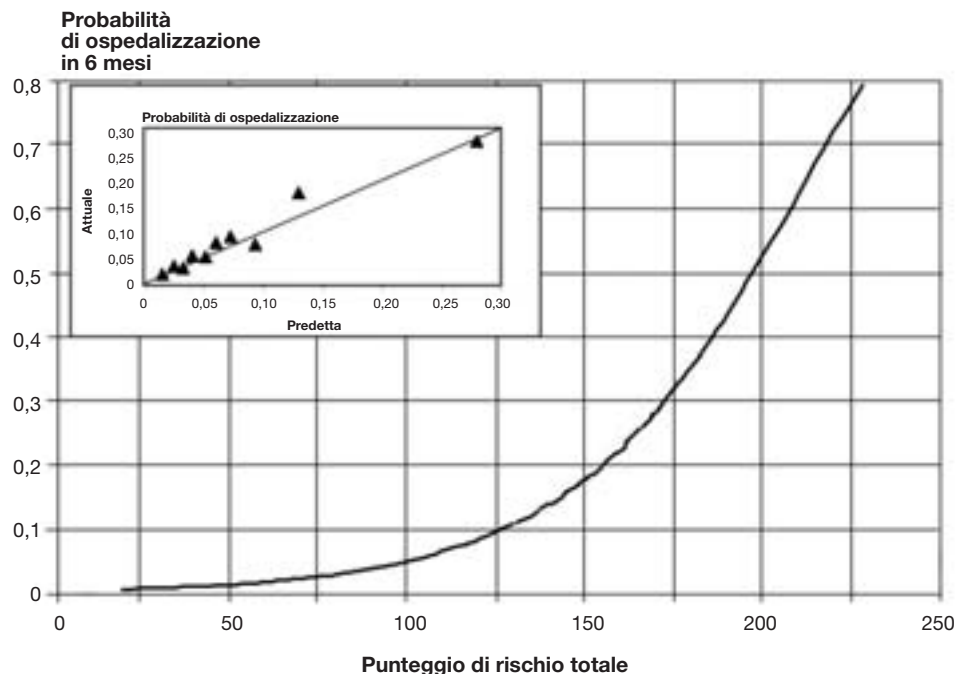


FIGURA 2. Andamento del punteggio di rischio totale di ospedalizzazione per riacutizzazione di BPCO nei 6 mesi successivi, come calcolato dalla Tabella 5. Il quadro interno rappresenta la curva di affidabilità confrontando le previsioni contro le probabilità attuali in un ampio intervallo.

ospedalizzazione per riacutizzazione in pazienti con BPCO da moderata a molto grave. Questi modelli sono importanti e facilmente applicabili ai singoli pazienti. Pensiamo che questi modelli di rischio possano avere un ruolo nelle decisioni della gestione clinica della BPCO. Per esempio, la valutazione del rischio potrebbe essere utilizzata per giustificare il costo aggiuntivo della prescrizione di corticosteroidi inalatori o di broncodilatatori a lunga durata d'azione, fattori che potrebbero ridurre il tasso di riacutizzazione se somministrati singolarmente oppure in associazione.<sup>34</sup> I nostri modelli di rischio potrebbero anche essere applicati nella ricerca. Potrebbero permettere delle previsioni più accurate del tasso di eventi che sono fondamentali per determinare le dimensioni del campione degli studi e anche negli studi clinici di ricerca dove la riacutizzazione della BPCO o il ricovero ospedaliero sono gli obiettivi primari. Studi di validazione in altre popolazioni di studio avrebbero un valore ovvio.

#### APPENDICE: SPERIMENTATORI E PERSONALE PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Altri sperimentatori e personale nei singoli centri Veterans Affairs sono i seguenti: Bay Pines: Dr. C. Cote, K. Wilson; Birmingham: Dr. A. Cooper, Jr., J. Bowden, R. Culbreth, J. Cooper; Boston: Dr. D. Gottlieb, K. Hickson; Bronx: Dr. M. Lesser, Dr. G. Schiller; Buffalo: Dr. S. Sethi, K. Eschberger; Dallas: Dr. M. Hasan, C. Lusk; Durham: Dr. S. Young, J. Smith; Gainesville: Dr. R. Gonzalez-Rothi, L. Thompson; Hampton: Dr. B. Rossheim, G.

Troupe; Hines: Dr. N. Gross, A. Burns; Houston: Dr. B. Dickey, P. Smithwick, A. Bernardo; Indianapolis: Dr. M. Farber, C. Magnes; Kansas City: Dr. M. Plautz, C. Perkins; Lexington: Dr. J. McCormick, Dr. D. Doherty, S. Shariaty, A. Surface; Long Beach: Dr. C.K. Mahutte, G. Orakilar; Minneapolis: F. Lebahn, C. Bagne; New Orleans: Dr. M. Friedman, S. Ditta; North Chicago: Dr. A. Fulambarker, J. Nyland; Omaha: Dr. C. Piquette, H. Despiegelaere, K. Stanley; Palo Alto: Guvenc-Tunçturk; Phoenix: Dr. L. Wesselius, P. Jacobs; Reno: M. Wing; Richmond: Dr. D. Paulson, D. Kennedy; Salt Lake City: Dr. J. Shigeoka, J.A. Pell, K. Barlow; San Antonio: Dr. A. Anzueto, Dr. S. Kucera; Tucson: Dr. M. Habib, G. Blackwell, T. Vincent.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58:589-593
- 2 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364
- 3 Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, et al. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119:344-352
- 4 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, April 2001; update of the Management Sections 2003
- 5 Croxton TL, Weinman GG, Senior RM, et al. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1142-1149

- 6 Calverley PMA. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:121–124
- 7 Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTime II substudy. *Lancet* 2001; 358:1571–1575
- 8 Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005; 331:869–872
- 9 Boersma E, Pieper KS, Steyberg EW, et al, for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101:2557–2567
- 10 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–250
- 11 Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al, on behalf of the EFRAM investigators. Risk factors for readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100–105
- 12 Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalization in COPD: role of health status, anxiety, and depression. *Eur Respir J* 2005; 26:414–419
- 13 Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al, and the EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002–1007
- 14 Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495–501
- 15 Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:137–141
- 16 Fan VS, Curtis JR, Tu S-P, et al. Using quality of life to predict hospitalizations and mortality in patients with obstructive lung disease. *Chest* 2002; 122:429–436
- 17 Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164
- 18 Sprenkle MD, Niewoehner DE, Nelson DB, et al. The short form 36 (SF-36) questionnaire is predictive of mortality and health care utilization in a population of veterans with a self-reported diagnosis of asthma or COPD. *Chest* 2004; 126:81–89
- 19 Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, et al. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67–71
- 20 Godtfredsen NS, Vesbo J, Osler M, et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002; 57:967–972
- 21 Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:397–403
- 22 Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064–1071
- 23 Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium: a long-acting inhaled anticholinergic bronchodilator; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:317–326
- 24 World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; 277:925–926
- 25 Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Safety* 1999; 20:109–117
- 26 Morris JF, Koski A, Temple WP, et al. Fifteen year interval spirometric evaluation of the Oregon predictive equations. *Chest* 1988; 93:123–127
- 27 Standardization of spirometry, 1994 update: statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77–S120
- 28 Chodosh S, Flanders J, Serby CW, et al. Effective use of Handihaler dry powder inhalation system over a range of COPD severity. *J Aerosol Med* 2001; 14:309–315
- 29 Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1972; 34:187–220
- 30 Harrell FE, Jr. Regression modeling strategies, New York, NY: Springer-Verlag, 2001;519–521
- 31 Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic corticosteroid treatment in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:174–178
- 32 Anthonisen NR. Smoking, lung function and mortality. *Thorax* 2000; 55:729–730
- 33 Calverley P, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:406–413
- 34 Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Evidence Report/Technology Assessment No. 121 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 05-E017-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005