

I costi della bronchite cronica e della BPCO*

Studio di follow-up di 1 anno

Marc Miravittles, MD; Cristina Murio, MD; Tina Guerriero, BSt;
Ramon Gisbert, PhD; a nome del Gruppo di Studio DAFNE

Obiettivo: Questo studio prospettico di follow-up di un anno ha tentato di determinare i costi totali diretti derivati dal trattamento della bronchite cronica e della BPCO.

Metodi: Sono stati reclutati 1510 pazienti affetti da bronchite cronica e BPCO provenienti da 268 ambulatori di medicina generale localizzati in tutta la Spagna. I pazienti sono stati seguiti per un anno. Sono stati quantificati tutti i costi medici diretti sostenuti dalla coorte e legati alla patologia respiratoria. Per i pazienti con diagnosi accertata di BPCO i costi sono stati calcolati a seconda del grado di severità dell'ostruzione delle vie aeree.

Risultati: Il costo globale medio annuo della bronchite cronica e della BPCO era di \$1876. Il costo relativo ai soli pazienti con BPCO era di \$1760, ma il costo della BPCO di severa entità (\$2911) era quasi doppio rispetto alle forme di grado lieve (\$1484). I costi legati all'ospedalizzazione rappresentavano solo il 15,4% dei costi totali.

Conclusioni: Questo è il primo studio prospettico di follow-up su un'ampia coorte di pazienti affetti da bronchite cronica e BPCO, eseguito al fine di quantificare i costi medici diretti legati alla pratica clinica comune. I costi della bronchite cronica e della BPCO sono risultati essere almeno doppi rispetto a quelli sostenuti per l'asma bronchiale. Il trattamento della BPCO nella pratica ambulatoriale differisce da quello suggerito nelle linee guida. La BPCO rappresenta un importante problema sanitario nei paesi sviluppati, e l'invecchiamento della popolazione e l'abitudine tabagica portano a prevedere che tale problematica persisterà in futuro.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 2:14-21)

Parole chiave: bronchite cronica; BPCO; costo; farmacoconomia; medicina di base; trattamento in medicina di base

Abbreviazioni: ATS=American Thoracic Society; CI=intervallo di confidenza; ERS=European Respiratory Society; GP=medico di famiglia; OR=odds ratio; PFR=prove di funzionalità respiratoria

La BPCO rappresenta un importante problema sanitario nei paesi sviluppati. In Spagna, il 9% dei soggetti adulti di età compresa tra 40 e 70 anni risulta affetto da BPCO, sebbene la malattia sia diagnosticata solo nel 22% dei casi.^{1,2} Il fumo di tabacco è il principale agente eziologico della BPCO. In

uno studio su popolazione, il 25% dei soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni era rappresentato da fumatori, mentre un altro 25% dei soggetti erano ex-fumatori.³ I fumatori affetti da BPCO mostrano un maggior consumo di tabacco ed una maggiore dipendenza alla nicotina, e più di un terzo di essi non ha mai tentato di smettere di fumare.³ Questi dati portano a prevedere per il futuro un aumento della diffusione della BPCO.

La BPCO è una causa comune di ospedalizzazione, invalidità e morte, ed è responsabile di una grande emergenza sociale ed economica. Nel 1993 l'impatto economico della BPCO è stato stimato ad oltre 15,5 miliardi di dollari negli USA, con una spesa legata all'ospedalizzazione pari a circa 6,1 miliardi di dollari.⁴ Ciò nonostante, solo di recente sono stati pubblicati studi di farmacoconomia sulla BPCO; la maggior parte di questi studi sono stime basate su dati amministrativi ed utilizzano un approccio fondato sui costi di malattia in base a dati di prevalenza,⁵⁻⁸ mentre altri utilizzano dati estratti da archivi sanitari,⁹ ed uno studio,¹⁰ dopo aver iden-

*Dal Servei de Pneumologia (Dr. Miravittles), Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica (IDIBAPS), Hospital Clínic i Provincial, Barcelona; Unidad de Pneumologia (Dr. Murio), Hospital General Sant Cugat del Vallés; Pharma Research (Ms. Guerrero), Division of Pharma Consult Services S.A., Barcelona; and SOIKOS S.L. (Dr. Gisbert), Barcelona, Spain.

Il DAFNE Group (Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoconomía en la EPOC) è fondato da Merck Farma y Química S.A.

Manoscritto ricevuto il 21 febbraio, 2002; revisione accettata il 4 settembre, 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Marc Miravittles, MD, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic i Provincial, Villarroel 170 (UVIR, esc 2, planta 3), 08036 Barcelona, Spain; e-mail: marc@separ.es

(CHEST 2003; 123:784-791)

tificato da cartelle cliniche pazienti affetti da BPCO, ne ha quantificato l'utilizzo di risorse sanitarie negli ultimi anni. I risultati di questi studi variano notevolmente, con un costo annuo diretto che varia da \$8167 a \$10812 per ogni paziente affetto da BPCO.¹⁰ Tuttavia pochi sono gli studi prospettici che hanno avuto come obiettivo la quantificazione dei costi medici diretti sostenuti da pazienti affetti da BPCO.

Questo studio si propone di determinare in maniera prospettica i costi sanitari diretti associati al trattamento di pazienti con bronchite cronica e BPCO nella pratica medica. A tale scopo abbiamo pertanto seguito per un anno una coorte di pazienti con bronchite cronica e BPCO ben definite, e reclutati in uno studio multicentrico sulle riacutizzazioni nell'ambito della medicina di base in Spagna.^{11,12}

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

L'analisi farmacoeconomica è stata eseguita con dati tratti dal follow-up di una coorte di pazienti oggetto di uno studio sulle riacutizzazioni di bronchite cronica e BPCO. Altre sono dettagliate la metodologia dello studio ed i criteri di selezione dei pazienti.^{11,12} Di seguito viene riassunto in breve il disegno dello studio. Sono stati arruolati 2414 pazienti con diagnosi di bronchite cronica posta secondo le raccomandazioni dell'American Thoracic Society (ATS).¹³ Tra i criteri di esclusione vi era la diagnosi di fibrosi cistica, asma, bronchiectasie gravi o un'aspettativa di vita per patologie non respiratorie < 2 anni.

I pazienti sono stati studiati quanto più approfonditamente possibile; anche se la spirometria nella pratica medica di base in Spagna non sempre è disponibile in tempi brevi, come in molti altri paesi,^{14,15} i dati spirometrici sono stati ottenuti in un significativo campione di pazienti. I soggetti con BPCO avevano un rapporto FEV₁/FVC < 0,7 ed un valore massimo di FEV₁ < 80% del teorico. Poiché la diagnosi di bronchite cronica è clinica, sono stati inclusi nello studio pazienti privi di dati spirometrici, ma con i criteri diagnostici ATS per la bronchite cronica. Comunque, sono state confrontate ugualmente le variabili demografiche, cliniche e di evoluzione della malattia tra i pazienti con dati spirometrici disponibili (casi dimostrati di BPCO) e pazienti privi di spirometria, allo scopo di testare l'ipotesi che entrambi i gruppi avessero caratteristiche simili. Pertanto, ai fini dello studio (valutazione dei costi annui della bronchite cronica), tutti i pazienti sono stati oggetto dell'analisi. I soggetti con parametri spirometrici compatibili con BPCO fornivano informazioni relative ai costi della BPCO, ed i valori di FEV₁ in % del teorico sono stati utilizzati per classificare i pazienti in differenti gradi di severità (lieve, moderata, severa) secondo i valori di cut off proposti dalle linee guida ATS:¹³ stadio I, FEV₁ > 49% del teorico; stadio II, FEV₁ compreso tra il 35 ed il 49% del teorico; stadio III, FEV₁ < 35% del teorico. I valori teorici di FEV₁ sono stati tratti da un campione di soggetti mediterranei.¹⁶

Lo studio era suddiviso in due fasi. Da un lato vi era il tentativo di indagare l'evoluzione della malattia ed i costi associati al trattamento ambulatoriale delle riacutizzazioni della bronchite cronica e della BPCO. I risultati di tale fase sono stati pubblicati di recente.^{11,12} La seconda fase consisteva nel follow-up prospet-

tico della coorte di pazienti allo scopo di identificare i costi sanitari diretti prodotti da una popolazione ben definita di pazienti affetti da bronchite cronica e BPCO seguiti in ambito di medicina di base. I risultati di questa seconda fase dello studio sono oggetto di questa pubblicazione.

Per valutare i costi medici diretti, ai pazienti veniva richiesto di farsi visitare dal proprio medico di famiglia in due occasioni: a sei mesi (visita 1) e ad un anno (visita 2). Durante le due visite, venivano prese informazioni in merito all'assunzione di farmaci pneumologici, ad esami diagnostici e a visite mediche per problematiche di ordine pneumologico. Ai pazienti veniva consigliato di richiedere visite non programmate in caso di incremento dei sintomi, così come erano soliti fare prima dell'inizio dello studio.

Poiché questo era uno studio osservazionale mirante ad identificare i costi connessi alla comune pratica clinica e non a condizioni sperimentali, il trattamento della bronchite cronica e della BPCO, sia in fase di stabilità che in corso di riacutizzazioni, veniva lasciato alla discrezione del medico di famiglia. Questo studio ha rispettato la legislazione spagnola in merito agli studi osservazionali. I dati relativi ai pazienti sono stati codificati al momento dell'inclusione in un archivio apposito, al fine di preservarne la riservatezza.

Analisi dei costi

Nell'analisi sono stati individuati i costi relativi ai farmaci, ossigenoterapia, visite ambulatoriali, accessi ai dipartimenti di emergenza, ricoveri ospedalieri e ricoveri in terapia intensiva. Sono stati inoltre registrati anche i costi relativi ad esami di laboratorio, test e procedure diagnostiche. I costi sono stati calcolati in dollari statunitensi (con rapporto di cambio all'epoca dello studio di 168 pesetas spagnole per un dollaro). I costi relativi ai farmaci erano derivati da un listino prezzi ufficiale.¹⁷ Il costo dell'ossigenoterapia continua era stimato essere pari a \$ 5,7/die.

I costi relativi alle visite ambulatoriali, agli accessi in pronto soccorso ed ai ricoveri ospedalieri sono stati valutati mediante dati presenti nell'archivio sanitario SOIKOS, utilizzato per la valutazione farmacoeconomica delle riacutizzazioni e descritto altrove in dettaglio.¹² Tutti i costi sono stati aggiornati ai prezzi in vigore nell'anno 2000 e sono elencati nella Tabella 1.

Analisi statistica

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software Statistical Analysis Systems (versione 6.08; SAS Institute; Cary, NC). I valori medi delle variabili quantitative in ogni gruppo sono stati confrontati mediante analisi della varianza ad una via. In caso di differenza statisticamente significativa, per confronti specifici, è stato eseguito il test U di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante il test del χ^2 . Poiché il numero delle visite ambulatoriali e dei test diagnostici erano notevolmente disomogenei, sono stati forniti anche i valori mediani ed il range. L'associazione delle variabili categoriche indipendenti con costi più elevati è stata valutata con il test del χ^2 , e la significatività delle variabili continue valutata con il t test per dati non appaiati ed il test della somma dei ranghi di Wilcoxon. Le variabili erano idonee ad entrare in un modello di regressione logistica multipla se erano significativamente associate con un costo elevato ad un valore di $p < 0,25$. Per tali variabili sono stati poi calcolati i corrispondenti odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95%. Un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo.

Tabella 1—Valutazione dei costi per l'utilizzo di risorse sanitarie nello studio

| Parametro | Costi (\$) |
|---|--------------------|
| Trattamento | Anno 2000 costo |
| Visite mediche | |
| Visita dal medico di famiglia | 7,11 |
| Visita specialistica pneumologica ambulatoriale | 20,21 |
| Visita specialistica pneumologica in ospedale | 67,92 |
| Riacutizzazione (trattata con successo) | 58,7 |
| Accesso in pronto soccorso | 97,68 |
| Costo giornaliero della degenza ospedaliera | 312,73 |
| Costo giornaliero di degenza in terapia intensiva | 1091,72 |
| Esami diagnostici | |
| Radiografia del torace | 16,74 |
| Spirometria | 34,56 |
| Esami ematochimici di base | 15,28 |
| ECG | 19,16 |
| Emogasanalisi arteriosa | 23,17 |
| Pletismografia | 53,53 |
| Diffusione del CO | 53,53 |
| Test di broncodilatazione farmacologia | 86,41 |
| Test da sforzo respiratorio | 81,39 |
| Test di induzione del broncospasmo con metacolina | 172,85 |
| Fibrobroncoscopia | 115,78 |
| TAC torace | 132,93 |
| Polisonnografia | 502,80 |

RISULTATI

Sono stati arruolati inizialmente 2414 soggetti con bronchite cronica o BPCO. Ottantaquattro pazienti (3,4%) sono stati ricoverati in ospedale in occasione del primo episodio di riacutizzazione e successivamente seguiti in ambiente ospedaliero; pertanto non sono stati ritenuti adatti ad un follow-up a livello di medicina di base. Restavano pertanto 2330 pazienti disponibili per la seconda fase dello studio. Complessivamente 1510 pazienti (65%) hanno completato il follow-up di 12 mesi ed hanno costituito la popolazione oggetto dello studio. Non sono state

Tabella 2—Caratteristiche di base dei pazienti arruolati nello studio*

| = Caratteristiche | Soggetti che hanno completato lo studio | Soggetti che non hanno completato lo studio | Valore di p |
|--------------------------|---|---|-------------|
| | (n=1510) | (n=820) | |
| Età, anni | 66,5 (11,5) | 67,4 (10,5) | 0,14 |
| Sesso maschile, % | 74,3 | 74,2 | 0,96 |
| Indice di massa corporea | 27,4 (4,12) | 27,3 (4,05) | 0,58 |
| Fumo | | | |
| Attivo, % | 19,9 | 20,5 | 0,71 |
| Pacchetti/anno | 34,2 (24,6) | 34 (23,9) | 0,56 |
| FEV ₁ , ml | 1504,7 (613,5) | 1583,4 (659,2) | 0,18 |
| FEV ₁ , % | 56,5 (16,3) | 56,0 (15) | 0,63 |
| FEV ₁ /FVC, % | 61,9 (14,4) | 60,7 (12,6) | 0,51 |

*I dati sono presentati come valori medi (SD).

riscontrate differenze significative tra i pazienti che hanno completato lo studio ed i soggetti non adatti al follow-up (Tabella 2). 1125 pazienti erano di sesso maschile (74,3%), con un'età media di 66,5 anni (SD, 11,5 anni). In 766 pazienti (50,7% vi era la disponibilità di dati spirometrici, ed il FEV₁ medio era pari al 56,5% del teorico (SD, 16,3%). Le caratteristiche cliniche e demografiche di base ed i confronti tra le caratteristiche dei pazienti con (casi accertati di BPCO) e senza spirometria sono riassunte nella Tabella 3. Sono state osservate differenze significative solo nella proporzione dei pazienti di sesso maschile; i pazienti senza spirometria erano più frequentemente di sesso femminile (28,7% vs 22,4%; p = 0,012). Le differenze in altre caratteristiche dei due gruppi di pazienti non raggiungevano la significatività statistica.

La terapia farmacologia utilizzata nella fase di stabilità è illustrata nella Tabella 4. Da rilevare l'elevata proporzione dei pazienti in trattamento con steroidi per via inalatoria (46,7%) rispetto ai soggetti in terapia con ipratropio (26,9%); quasi un terzo dei pazienti assumeva regolarmente farmaci mucolitici. In generale, l'uso dei vari farmaci aumentava con l'aumentare della gravità della BPCO, soprattutto per quanto concerne gli steroidi, che venivano prescritti nella formulazione inalatoria nel 68,4% dei casi gravi e nel 41,8% dei casi di lieve entità. Gli steroidi orali venivano prescritti nel 20,3% dei casi di BPCO severa rispetto al 4,5% dei casi lievi.

Nella Tabella 5 sono illustrati i test diagnostici e le visite sostenute dalla coorte di pazienti durante il periodo di follow-up di un anno. Nella stessa tabella sono illustrati anche i valori medi e mediani dei test e delle procedure diagnostiche per paziente. È interessante rilevare che, rispetto all'esecuzione di una spirometria, vi era una probabilità doppia che i pazienti eseguissero una radiografia del torace o un ECG, e tripla che venissero sottoposti ad emogasanalisi arteriosa.

Durante il follow-up vi era una media di 1,9 riacutizzazioni, 5,1 visite dal medico di base, mentre le visite specialistiche pneumologiche erano inferiori ad una per paziente. Il numero medio di accessi in pronto soccorso era di 0,5 per paziente per anno ed i ricoveri ospedalieri 0,2/paziente/anno (Tabella 5). Tutti questi dati subivano un incremento con l'aumentare della gravità della malattia, e i pazienti con BPCO severa subivano una media di 2,6 riacutizzazioni annue, 0,6 accessi in pronto soccorso e 0,3 ricoveri ospedalieri.

Il costo globale annuo diretto della bronchite cronica e della BPCO era di \$1760, ma nei casi più gravi il costo (\$2911/anno) era quasi doppio rispetto ai casi di modesta entità (\$1484/anno), con i casi intermedi che si posizionavano su livelli di costi

Tabella 3—Caratteristiche della popolazione oggetto dello studio*

| Caratteristiche | Popolazione totale (n=1510) | BPCO (n=766) | Senza PFR | Valore di p |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------|
| | | | (Bronchite cronica) [n=744] | |
| Sesso maschile, % | 74,3 | 77,6 | 71,3 | 0,012 |
| Età, anni | 66,5 (11,5) | 66,3 (10,5) | 66,6 (11,6) | 0,22 |
| Fumo Attivo, % | 19,9 | 20,7 | 19,5 | 0,71 |
| Pacchi-anno | 34,2 (24,6) | 33,2 (23,3) | 35,4 (26,2) | 0,56 |
| Riacutizzazioni nell'anno precedente | 3,0 (2) | 2,9 (2) | 3,1 (2,1) | 0,12 |
| Evoluzione della malattia, anni | 12,5 (8,3) | 12,4 (8,6) | 12,6 (7,8) | 0,22 |
| Ipertensione, % | 32,7 | 32,4 | 33 | 0,80 |
| Diabete mellito, % | 13,3 | 12,9 | 13,8 | 0,61 |
| Cardiopatía ischemica, % | 8,8 | 7,5 | 10,3 | 0,051 |
| FVC, ml | | 2509 (894) | | |
| % | | 69,7 (17) | | |
| FEV ₁ , ml | | 1504 (613) | | |
| % | | 56,5 (16,3) | | |
| FEV ₁ /FVC, % | | 61,9 (14,4) | | |

*I dati sono presentati come valori medi (SD).

intermedi (Tabella 6). Tali differenze erano evidenti soprattutto nei costi dei ricoveri ospedalieri, mentre le differenze erano molto più lievi per quanto riguarda le visite ambulatoriali ed i test diagnostici. Considerando complessivamente il gruppo di pazienti, i costi legati ai ricoveri ospedalieri erano i più importanti e rappresentavano il 43,8% dei costi totali, seguiti dai costi per l'acquisto dei farmaci (40,8%), mentre le visite ambulatoriali e gli esami diagnostici rappresentavano solo il 15,4% dei costi totali. Tali proporzioni cambiavano leggermente in base alla severità della BPCO; i costi dell'ospedalizzazione erano più elevati nei casi gravi (46,8%) rispetto ai casi moderati (38,9%) o lievi (41,2%) (Tabella 6).

È stato costruito un modello di regressione per identificare le variabili indipendentemente e significativamente associate ai costi elevati. I costi elevati sono stati definiti arbitrariamente essere superiori a \$1500, pari a circa il 75% percentile. Le variabili introdotte nel modello ($p < 0,25$) erano: età, spirometria (si/no), numero di riacutizzazioni nell'anno precedente, fumo (non fumatori ed ex-fumatori vs

fumatori attivi), cardiopatie croniche, cardiopatía ischemica, uso di teofillina, steroidi orali, beta-2 agonisti a lunga durata d'azione, ipratropio bromuro e steroidi inalatori. Cinquantuno pazienti sono stati esclusi da tale modello a causa di dati mancanti, di conseguenza 1459 pazienti sono stati oggetto di analisi. Nella Tabella 7 sono illustrati i risultati del modello di regressione. Le cardiopatie croniche erano strettamente associate a costi più elevati (OR 3,39; 95% CI 2,33-4,95). Il fumo attivo e le riacutizzazioni frequenti in passato erano altresì associate a costi più elevati (rispettivamente, OR 1,79; 95% CI 1,34-2,39 e OR 1,23; 95% CI 1,15-1,31). Ciò che appare interessante, l'aver eseguito la spirometria era inversamente correlato ai costi (OR 0,66; 95% CI 0,51-0,86). Il test di Hosmer-Lemeshow indicava che il modello era ben calibrato ($p = 0,514$) e che il valore statistico di C era di 0,76. In questo test, un valore di p grande indica che il modello funziona bene, ossia che non vi è troppa discrepanza tra i valori osservati e quelli attesi.

Tabella 4—Percentuali dei pazienti in trattamento con differenti farmaci nel corso dello studio

| Categorie | Tutti (n=1510) | BPCO | | |
|---|----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | Lieve (n=512) | Moderata (n=175) | Severa (n=79) |
| β ₂ agonisti short acting per via inalatoria | 59 | 55,5 | 73,7 | 65,8 |
| β ₂ agonisti long acting per via inalatoria | 46,4 | 43,4 | 52,6 | 55,7 |
| β ₂ agonisti orali | 3,6 | 4,5 | 2,3 | 5,1 |
| Ipratropio | 29,8 | 32 | 42,3 | 51,9 |
| Teofillina | 40,3 | 34,4 | 53,1 | 48,1 |
| Steroidi inalatori | 48,7 | 41,8 | 59,4 | 68,4 |
| Steroidi orali | 7,1 | 4,5 | 12,6 | 20,3 |
| Ossigeno | 9,8 | 5,1 | 11,4 | 25,3 |

Tabella 5—Numero di visite ed esami di laboratorio e diagnostici eseguiti dalla coorte di pazienti con bronchite cronica e BPCO durante l'anno di follow-up

| Esami | Media | SD | Mediana | Range |
|---|-------|------|---------|-------|
| Visite mediche | | | | |
| Visita dal medico di base | 5,14 | 3,89 | 4 | 0-57 |
| Visita pneumologica ambulatoriale | 0,46 | 0,85 | 0 | 0-8 |
| Visita pneumologica in ospedale | 0,39 | 0,93 | 0 | 0-11 |
| Riacutizzazioni | 1,90 | 1,98 | 1 | 0-23 |
| Accessi in pronto soccorso | 0,53 | 1,24 | 0 | 0-20 |
| Ricoveri ospedalieri | 0,23 | 1,15 | 0 | 0-22 |
| Ricoveri in terapia intensiva | 0,02 | 0,13 | 0 | 0-2 |
| Esami diagnostici e di laboratorio | | | | |
| Radiografia del torace | 1,16 | 1,33 | 1 | 0-12 |
| Spirometria | 0,54 | 0,85 | 0 | 0-12 |
| Esami ematochimici di base | 1,48 | 1,18 | 1 | 0-12 |
| ECG | 0,92 | 0,95 | 1 | 0-11 |
| Emogasanalisi arteriosa | 0,44 | 0,93 | 0 | 0-11 |
| Pletismografia | 0,04 | 0,25 | 0 | 0-4 |
| Diffusione del CO | 0,03 | 0,25 | 0 | 0-4 |
| Test di broncodilatazione farmacologica | 0,02 | 0,17 | 0 | 0-3 |
| Test da sforzo respiratorio | 0,06 | 0,28 | 0 | 0-3 |
| Test di induzione del broncospasmo con metacolina | 0,01 | 0,10 | 0 | 0-2 |
| Fibrobroncoscopia | 0,02 | 0,16 | 0 | 0-2 |
| TAC torace ad alta risoluzione | 0,03 | 0,18 | 0 | 0-2 |
| Polisonnografia | 0,01 | 0,08 | 0 | 0-1 |

DISCUSSIONE

La BPCO rappresenta una grande emergenza sanitaria nei paesi sviluppati. Tuttavia pochi studi hanno avuto per oggetto la quantificazione dei costi reali di tale emergenza. Gran parte di questi studi si basano su dati tratti da archivi amministrativi ed utilizzano un approccio di costo di malattia legato alla prevalenza della malattia,⁵⁻⁸ altri utilizzano dati tratti da archivi sanitari,⁹ ed uno studio¹⁰ ha identificato un gruppo di pazienti con BPCO ed ha quantificato retrospettivamente l'uso di risorse sanitarie negli anni recenti. Per quanto a noi noto, questo è il primo studio di follow-up eseguito su un'ampia coorte di pazienti affetti da bronchite cronica e BPCO che ha avuto lo scopo di quantificare prospettivamente i costi medici diretti sostenuti in un anno nell'ambito della medicina di base.

Tali costi sono stati calcolati da un archivio contenente dati provenienti da oltre 350 diverse fonti. Poiché questo è uno studio multicentrico, l'uso di tale database ci ha consentito di minimizzare i problemi legati alla variabilità dei costi tra i vari centri anche dello stesso Paese. Il costo delle riacutizzazioni era calcolato in base all'analisi dei costi diretti sostenuti da questa coorte di pazienti e pubblicati di recente.¹² Il costo medio di ogni riacutizzazione era di \$159; tuttavia abbiamo indicato la cifra di \$58,7 poiché rifletteva i costi legati alla visita iniziale ed al trattamento della riacutizzazione. In questo studio, le visite ripetute, gli accessi in pronto soccorso ed i ricoveri in terapia intensiva sono state considerate separatamente. Pertanto, se avessimo utilizzato la cifra di \$159, avremmo commesso l'errore di una doppia contabilizzazione, poiché tale cifra contiene anche il costo associato ad un insuccesso.

L'obiettivo iniziale dello studio era la determinazione dei costi relativi al trattamento di una coorte di pazienti affetti da BPCO nell'ambito della medicina di base. Tuttavia, bisogna considerare che la spirometria non sempre è immediatamente disponibile in gran parte degli ambulatori di medicina di base in Spagna. Solo il 35-45% dei medici di famiglia richiedono le prove di funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da malattia polmonare ostruttiva.^{18,19} In questo contesto abbiamo deciso di includere tutti i pazienti con diagnosi di bronchite cronica per ottenere il costo relativo alla bronchite cronica, ed abbiamo valutato separatamente quelli che avevano criteri spirometrici compatibili con BPCO per calcolare i costi legati alla BPCO, escludendo il possibile bias dovuto all'inclusione di casi di lieve entità che potessero essere confusi con bronchite cronica semplice. Infatti dai nostri risultati si evince che gran parte dei pazienti ritenuti essere affetti da bronchite cronica risulterebbero invece essere affetti da BPCO, se adeguatamente valutati, poiché non vi sono differenze significative tra essi ed il gruppo di pazienti con BPCO accertata. Di conseguenza, il costo annuo per paziente ottenuto per tutta la coorte, \$1876, era prossimo a quello riguardante i

Tabella 6—Riassunto dei costi annui in dollari USA e stratificazione per grado di severità della BPCO*

| Variabili | Tutti i pazienti (n=1510) | BPCO (n=766) | BPCO lieve (n=512) | BPCO moderata (n=175) | BPCO severa (n=79) |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Costi per visite ed esami di laboratorio/diagnostici | 290 (264)/15,4 | 281 (243)/15,9 | 242 (211)/16,2 | 354 (279)/17,2 | 371 (289)/12,6 |
| Costi di ospedalizzazione | 821 (3589)/43,8 | 730 (2719)/41,6 | 611 (2543)/41,2 | 795 (2598)/38,9 | 1360 (3818)/46,8 |
| Spesa farmaceutica | 764 (678)/40,8 | 747 (658)/42,5 | 629 (588)/42,5 | 897 (676)/43,9 | 1180 (796)/40,6 |
| Costo annuo totale per paziente | 1876 (3878)/100 | 1760 (3035)/100 | 1484 (2763)/100 | 2047 (2966)/100 | 2911 (4321)/100 |

*Dati espressi come costo diretto (SD)% su costo totale.

Tabella 7—Variabili comprese nel modello di analisi correlate con elevati costi (>1500\$/paziente/anno)

| Variabili | OR | 95% CI |
|--|------|-----------|
| Scompenso cardiaco cronico | 3,39 | 2,33-4,95 |
| Uso di steroidi orali | 2,13 | 1,34-3,38 |
| Uso di β_2 agonisti long acting | 2,01 | 1,55-2,62 |
| Uso di steroidi inalatori | 1,98 | 1,52-2,59 |
| Uso di teofillinici | 1,96 | 1,51-2,55 |
| Fumo attivo | 1,79 | 1,34-2,39 |
| Uso di ipratropio bromuro | 1,52 | 1,15-2,03 |
| Numero di riacutizzazioni nell'anno precedente | 1,23 | 1,15-1,31 |
| Spirometria eseguita | 0,66 | 0,51-0,86 |

pazienti con BPCO, \$1760. Ovviamente è impossibile escludere che alcuni pazienti potessero essere affetti da asma bronchiale; tuttavia uno studio recente eseguito nel Regno Unito ha evidenziato che alcuni casi di asma venivano erroneamente diagnosticati dal medico di famiglia come casi di BPCO.²⁰ In ogni caso, uno studio recente⁵ che ha valutato i costi dell'asma e della BPCO, complessivamente considerati, è giunto alla conclusione che nei pazienti di età > 65 anni, solo il 4% dei costi era legato all'asma, mentre nei pazienti di età compresa tra 15 e 25 anni il 91% dei costi era attribuibile all'asma.⁵ Pertanto, considerando l'età della popolazione oggetto del nostro studio, la possibile misclassificazione (ammesso che ci fosse) avrebbe avuto un impatto minimo sulla validità dei risultati.

Questo studio permette di estrapolare il peso globale della BPCO. Tale estrapolazione però richiede cautela perché la nostra popolazione non è rappresentativa della popolazione globale dei pazienti affetti da BPCO. In base ai nostri risultati, si potrebbero minimizzare i costi legati alla BPCO, poiché la nostra popolazione era rappresentata soprattutto da casi di grado lieve-moderato controllati in ambito di

medicina di base (il 66,8% dei nostri pazienti aveva una BPCO di stadio I) e non sono stati inclusi i casi più gravi gestiti in ospedali specializzati. Tenendo presente questa limitazione è possibile avere una stima dei costi della BPCO in Spagna. Da uno studio epidemiologico multicentrico, sappiamo che il 9% della popolazione adulta tra i 40 ed i 70 anni di età è affetto da BPCO.^{1,2} In base a statistiche ufficiali del 1997, 13.645.000 soggetti appartenevano a questa fascia d'età. Inoltre abbiamo assunto che tale prevalenza del 9% sia mantenuta anche dopo i 70 anni, e pertanto vi sarebbero complessivamente 1.700.000 pazienti affetti da BPCO. Ciò che è interessante è che questa stima è molto simile ai 1.500.000 pazienti con BPCO che si valuta esistere in Spagna in base al consumo di tabacco.²¹ Tuttavia, soltanto nel 22% dei casi veniva posta diagnosi di BPCO e pertanto calcolati i costi sanitari.² Ciò corrisponde pertanto a 270.000 pazienti, e moltiplicata tale cifra per \$1876, si ottiene un costo totale di 506,52 milioni di dollari, pari a 13,32 pro capite. Uno studio eseguito in Olanda⁵ ha stimato un costo per asma e BPCO di \$23 pro capite. Le differenze possono essere dovute all'inclusione dell'asma in quest'ultimo studio e ad un minor grado di sottodiagnosi rispetto a quanto avviene in Spagna.

I farmaci utilizzati per il trattamento della BPCO sono responsabili del 40,8% dei costi totali. Gli schemi terapeutici rilevati in questo studio non seguivano le linee guida; ad esempio, il 48,7% dei pazienti praticava steroidi per via inalatoria, mentre solo il 29,8% dei soggetti praticava terapia con ipratropio bromuro, il broncodilatatore di prima scelta. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti pochi anni fa²² e sottolineano l'importanza dell'implementazione delle linee guida per il corretto uso dei farmaci, per minimizzare i costi ed ottimizzare i risultati in base alle migliori evidenze scientifiche disponibili. In tale

Tabella 8—Confronto dei costi della BPCO in differenti paesi

| Fonte | Paese | Tipo di Studio | Costi stimati | Costo per paziente/anno, \$ | Costo globale annuo, \$ |
|--|--------|----------------|----------------------|--|--|
| Morera, ⁸ 1992 | Spagna | Top down | Diretti ed indiretti | 961 | Diretti, 321 milioni Indiretti, 545 milioni |
| Hilleman e coll, ¹⁰ 2000 | USA | Bottom up | Diretti | Stadio I, 1681 Stadio II, 5037 Stadio III, 10812 | |
| Jacobson e coll, ⁶ 2000 | Svezia | Top down | Diretti ed indiretti | | Diretti, 111 milioni Indiretti, 173 milioni |
| Wilson e coll, ⁷ 2000 | USA | Top down | Diretti | Enfisema 1341 Bronchite cronica 816 | 14500 milioni |
| Rutten-van Molken e coll ⁵ 1999 | Olanda | Top down | Diretti | 876 | |
| Studio attuale | Spagna | Bottom up | Diretti | Stadio I, 1484 Stadio II, 2047 Stadio III, 2911 | 506 milioni |

ottica la disponibilità di una spirometria era significativamente associata ad un minor costo di gestione della malattia. La spirometria potrebbe rappresentare un indicatore del modello di gestione ottimale della malattia da parte dei medici di famiglia.

Il costo annuale di \$1876 ottenuto in questo studio è in qualche modo compreso nei costi di gestione della BPCO già pubblicati (Tabella 8). Esso è significativamente più elevato rispetto agli \$896 dimostrati da Wilson e collaboratori⁷ ed ai \$1341 relativi alla gestione dell'enfisema evidenziati nello stesso studio, secondo una stima basata su archivi statunitensi e studi di prevalenza e di prognosi. Tale valore è altresì più elevato degli \$813 dello studio di prevalenza olandese pubblicato da Rutten-van Mólken e collaboratori.⁵ Tuttavia, i nostri costi risultano inferiori a quelli pubblicati da Hillemann e collaboratori¹⁰ in uno studio prospettico condotto su una popolazione di 413 pazienti affetti da BPCO. In quest'ultimo studio, i pazienti affetti da BPCO in stadio I generavano un costo di \$1681 rispetto ai \$1484 della nostra coorte, quelli in stadio II \$5037 rispetto a \$2047 ed i soggetti in stadio III \$10812 rispetto ai nostri 2911. Le ragioni di tali differenze sono molteplici. Innanzitutto in questo studio i soggetti affetti da BPCO erano parte di una popolazione di pazienti identificati mediante cartelle cliniche ospedaliere, il che implica una maggior gravità e complessità della malattia; ad esempio fino al 34% dei pazienti in stadio II ed il 76% dei pazienti in stadio III praticavano ossigenoterapia domiciliare, rispetto all'11% ed al 25% dei nostri pazienti. Inoltre i pazienti in stadio III avevano una degenza media ospedaliera di 15 giorni, contro i 2,4 giorni l'anno dei soggetti del nostro studio. Infine vi sono differenze relative ai prezzi di riferimento ed ai sistemi sanitari. A tale proposito il prezzo dei farmaci in Spagna è legger-

mente inferiore rispetto agli altri paesi; bisogna poi considerare che le imposte sanitarie in Spagna sono tra le più basse d'Europa. Pertanto, i costi evidenziati nel nostro studio sono probabilmente inferiori a quelli che si sarebbero evidenziati negli USA. Il costo dell'ospedalizzazione per BPCO negli USA è stato stimato pari a \$375 al giorno¹⁰ rispetto ai \$312 in Spagna.

Per valutare i costi a seconda della gravità della malattia abbiamo utilizzato i valori di cutoff suggeriti dall'ATS.¹¹ Tutti i valori di cutoff relativi al FEV₁ come % del teorico sono in qualche modo arbitrari. Uno studio che ha valutato la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO ha dimostrato che i punti di cutoff suggeriti dall'ATS descrivevano il deterioramento della qualità di vita in maniera più accurata rispetto al sistema proposto dalla European Respiratory Society (ERS).²³ Abbiamo tentato di riprodurre questa analisi dei costi utilizzando i cutoff proposti dall'ATS, dall'ERS (70% e 50%),²³ dalla British Thoracic Society e dalla Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica (60% e 40%)^{24,25} (Figura 1). Inoltre il sistema di stadiazione dell'ATS descrive la progressione dei costi in maniera più efficace rispetto al sistema proposto dall'ERS, che ad esempio non evidenzia differenze nei costi di gestione della malattia negli stadi I e II. La classificazione della British Thoracic Society e dalla Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica fornisce risultati intermedi.

Un altro modo di porre i nostri risultati in prospettiva è di confrontarli con quelli di pazienti asmatici. Tradizionalmente, l'asma ha destato più attenzione da parte dei ricercatori rispetto alla BPCO; tuttavia la prevalenza della BPCO è maggiore di quella dell'asma. In uno studio eseguito quasi contemporaneamente nello stesso paese (Spagna), Serra-Batles e collaboratori²⁶ hanno calcolato i costi medici diretti legati all'asma in una popolazione di 385 pazienti asmatici arruolati tramite ospedali o ambulatori medici di base. I risultati di questo studio dimostrano che i costi dell'asma sono pari a circa la metà di quelli della BPCO, evidenziati nel nostro studio, con un costo medio per paziente pari a \$885/anno, con un range che va dai \$532 per l'asma di grado lieve, ai \$1044 dell'asma di grado moderato, ai \$1276 delle forme più gravi della malattia.

Questo studio presenta alcuni limiti: la nostra popolazione non può essere rappresentativa di tutti i pazienti con bronchite cronica o BPCO, poiché i pazienti sono stati arruolati presso gli ambulatori di medicina di base. Pertanto i pazienti con forme gravi di malattia generalmente si rivolgono direttamente in ospedale o ad uno specialista pneumologo; questa tipologia di pazienti potrebbe non essere stata inclusa nel nostro studio. Il 65% dei pazienti ha ter-

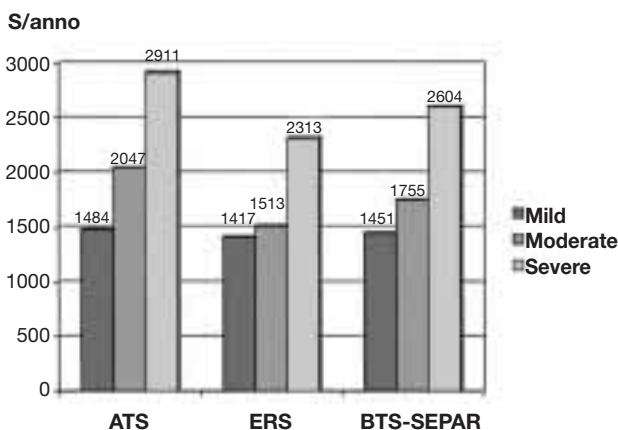


FIGURA 1. Costi medici diretti della BPCO in dollari USA secondo il grado di severità, e confronto della classificazione di gravità delle diverse linee guida. BTS-SEPAR = British Thoracic Society e Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica.

minato il follow-up di 1 anno; il dato non è ottimale; tuttavia vanno enfatizzate le difficoltà affrontate nel minimizzare le defezioni negli studi di follow-up nella BPCO. Inoltre le analogie dimostrate tra i pazienti che hanno completato lo studio ed i soggetti che hanno interrotto il follow-up minimizzano il possibile bias introdotto dalla non partecipazione.

In sintesi, i pazienti affetti da BPCO e seguiti in ambito di medicina di base, hanno sostenuto costi medici diretti variabili da \$1484 per lo stadio I ai \$2911 per lo stadio III. Questi costi sono all'incirca pari al doppio di quelli riguardanti l'asma. L'ospedalizzazione ed i farmaci rappresentano ognuno più del 40% dei costi, mentre le visite e gli esami diagnostici giustificavano il 15% dei costi. La BPCO rappresenta un importante fardello sanitario nei paesi sviluppati, e l'invecchiamento della popolazione e la persistenza dell'abitudine tabagica ci dà modo di anticipare che questo problema persisterà anche in futuro.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Irene Marimon per il monitoraggio dello studio, Christine O'Hara per la revisione dell'articolo ed i medici di famiglia che hanno fornito informazioni relative ai propri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, et al. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:152-158
- 2 Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981-989
- 3 Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119:1365-1370
- 4 Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, May 1994
- 5 Rutten-van Mo' lken MPMH, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-787
- 6 Jacobson L, Hertzman P, Lo' fdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247-255
- 7 Wilson L, Devine EB, So K. Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. *Respir Med* 2000; 94:204-213
- 8 Morera J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: magnitud del problema. In: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: conceptos generales*. Vol 1. Barcelona, Spain: MCR Editions, 1992; 57-65
- 9 Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, et al. The cost of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119:344-352
- 10 Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, et al. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000; 118:1278-1285
- 11 Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933
- 12 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-1455
- 13 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120
- 14 Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-258
- 15 Eaton T, Withy S, Garrett JE, et al. Spirometry in primary care: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999; 116:416-423
- 16 Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Pathol Respir* 1986; 22:217-217
- 17 Medicom SA. *Vademecum internacional*. Madrid, Spain: Medi Medic, 2000
- 18 Naberan Tond C. Survey on Barcelona health centre general practitioners' therapeutic attitude and control criteria of the patients with chronic respiratory diseases [in Spanish]. *Aten Primaria* 1994; 13:112-115
- 19 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Treatment of chronic bronchitis and COPD in primary care [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:173-178
- 20 O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55:635-642
- 21 Stang P, Lydick E, Silberman C, et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117(suppl):354S-359S
- 22 Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93:173-179
- 23 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420
- 24 British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(suppl 5):S1-S28
- 25 Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease [in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:297-316
- 26 Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12:1322-1326