

Valutazione farmacoeconomica delle esacerbazioni acute di bronchite cronica e BPCO*

Marc Miravittles, MD; Cristina Murio, MD; Tina Guerrero, BSt;
Ramon Gisbert, PhD; per il DAFNE Study Group

Premessa: Nonostante le esacerbazioni siano la causa principale delle visite mediche e delle ospedalizzazioni dei pazienti con bronchite cronica e BPCO, poche informazioni sono ancora disponibili sui costi della loro gestione.

Obiettivo: Questo studio intende determinare i costi diretti totali derivanti dalla gestione delle esacerbazioni della bronchite cronica e della BPCO a livello ambulatoriale.

Metodo: Un totale di 2.414 pazienti con esacerbazione di bronchite cronica e BPCO sono stati reclutati da 268 medici di medicina generale dislocati in ogni parte della Spagna. I pazienti sono stati seguiti per 1 mese.

Risultati: Un totale di 507 pazienti (21%) hanno riacutizzato; di questi, 161 pazienti (31.7%) hanno richiesto una visita nei dipartimenti d'emergenza e 84 pazienti (16.5%) sono stati ricoverati in ospedale. Il costo totale diretto medio di tutte le esacerbazioni è stato di 159 \$; i pazienti che sono stati ospedalizzati hanno determinato il 58 % del costo totale. Il costo per insuccesso è stato di 477.50 \$, ed i fallimenti sono stati responsabili per un costo medio aggiuntivo di 100,30 \$/esacerbazione. Le esacerbazioni dei 1.130 pazienti con BPCO hanno avuto un costo medio di 141 \$. L'analisi di sensibilità ha dimostrato che una riduzione del 50 % nel costo fallimento (dal 21 al 10.5 %) potrebbe determinare un costo totale delle esacerbazioni di 107 \$ (33 % di riduzione).

Conclusioni: Le esacerbazioni della bronchite cronica e della BPCO sono costose, ma la grande parte dei costi deriva dai fallimenti terapeutici, particolarmente in quelle che determinano un ricovero ospedaliero.
(CHEST Edizione Italiana 2003; 3:36-42)

Parole chiave: bronchite cronica; BPCO; costo; esacerbazione; fallimento; assistenza di primo livello; farmacoeconomia; trattamento

Abbreviazioni: EABC=esacerbazione acuta di bronchite cronica; MMG=medico di medicina generale; PFR=prove di funzionalità respiratoria

È stato valutato che più di 15 milioni di persone negli Stati Uniti sono affetti da BPCO e che oltre 12 milioni sono affetti da bronchite cronica.¹ Inoltre, il numero di soggetti affetti da tale malattia è cresciuto nelle ultime decadi.² In Spagna, la prevalenza della BPCO è del 9% negli adulti tra i 40 ed i 70 anni d'età,^{3,4} anche se solo il 22% dei casi sono diagnosticati.⁴

*Dal Center Servei de Pneumologia (Dr. Miravittles e Murio), Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcellona; Pharma Research (Ms. Guerrero), Division of Pharma Consult Services S.A., Barcellona; e SOIKOS S.L. (Dr. Gisbert), Barcellona, Spagna.

Il DAFNE Group (Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC) è finanziato da MERCK Farma y Química S. A.

Manoscritto ricevuto il 21 febbraio, 2001; revisione accettata il 27 novembre, 2001.

Corrispondenza: Marc Miravittles, MD, Rocafort 173-177, 3-1a, 08015 Barcelona, Spain; e-mail: marcmm@separ.es

(CHEST 2002; 121:1449-1455)

L'impatto economico della BPCO nel 1993 è stato stimato essere superiore a 15,5 miliardi di dollari negli Stati Uniti, di cui 6,1 miliardi solo per l'ospedalizzazione.⁵ I pazienti con BPCO hanno una media di due esacerbazioni all'anno,⁶ e le esacerbazioni sono la principale causa di visite mediche ed ospedalizzazioni.⁷ Il costo medio della degenza ospedaliera dovuta a BPCO riacutizzata negli Stati Uniti è stata valutata,⁷ attraverso l'analisi di una coorte prospettica di 1.016 pazienti, essere di 7.100 \$. Tuttavia, vi sono poche informazioni relative ai costi della gestione ambulatoriale delle esacerbazioni acute di bronchite cronica (EABC) e delle esacerbazioni acute di BPCO.

Uno studio⁸ ha dimostrato che i costi di ospedalizzazione rappresentano il 40.4% dei costi totali sanitari dei pazienti con lieve BPCO ed il 62.6% dei costi totali per i pazienti con BPCO severa. Tuttavia, non è stata data una stima dei costi derivanti dalla gestione delle esacerbazioni acute. Il trattamento

appropriato delle esacerbazioni acute è fondamentale, poiché la frequenza delle riacutizzazioni negli studi osservazionali è inaspettatamente alto, variando dal 15% al 25%.⁹⁻¹² Le strategie proposte per ridurre la frequenza di riacutizzazione (trattamento con un breve ciclo di steroidi orali¹³ e un'appropriate scelta dell'antibiotico¹²) può condurre ad un decremento della morbilità e della mortalità ed una riduzione dell'impatto economico della malattia. Gli scopi di questo studio sono stati di determinare i costi totali derivanti dalla gestione di EABC e delle esacerbazioni acute della BPCO e di stimare il costo associato ad ogni ricaduta.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è stato prospettico su pazienti ambulatoriali con bronchite cronica riacutizzata in gestione di assistenza primaria. Lo studio è stato condotto tra il 1 Dicembre 1996 e il 30 Aprile 1997 in 268 studi di Medicina Generale dislocati in tutta la Spagna e selezionati in un campione regionale stratificato. I pazienti con una diagnosi di BPCO, enfisema, e/o bronchite cronica, definite secondo l'American Thoracic Society, erano idonei per l'inclusione.¹ Le informazioni sono state prese sui primi 10 adulti consecutivi non selezionati (> 40 anni), visitati per una riacutizzazione della loro patologia respiratoria. Una descrizione più dettagliata dello studio è già stata fornita in un'altra occasione.¹⁴

La diagnosi di una riacutizzazione acuta è stata posta sulla presenza di qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi: aumento della dispnea ed aumento della produzione e della purulenza dell'escreato che porta ad un cambiamento o un aumento del trattamento. I criteri di esclusione includevano la diagnosi di fibrosi cistica, asma o gravi bronchiectasie. È stata considerata come un criterio di esclusione anche l'evidenza di una polmonite o alla prima visita o durante il follow-up.

Tutte le informazioni relative allo studio sono state raccolte dai Medici di Medicina Generale (MMG) al momento della visita medica. I pazienti sono stati caratterizzati il più possibile; nonostante in Spagna la spirometria non sia facilmente disponibile in assistenza primaria,¹⁴ come del resto in molti altri Paesi,^{15,16} è stato possibile raccogliere i valori spirometrici in un significativo campione di pazienti. I pazienti idonei avevano un rapporto massimo FEV₁/FVC < 0.7 e un FEV₁ massimo ≤ 80% del teorico. Poiché la bronchite cronica è definita sul piano clinico, sono stati inclusi i pazienti senza valori spirometrici ma con i criteri di bronchite cronica. Tuttavia il confronto delle variabili demografiche, cliniche e dell'evoluzione della EABC tra i pazienti con le prove di funzionalità respiratoria (PFR) [casi dimostrati di BPCO] ed i pazienti senza PFR, è stato condotto ipotizzando che entrambi i gruppi avessero caratteristiche simili. Così per l'obiettivo dello studio (valutazione dei costi delle EABC), tutti i pazienti sono stati studiati insieme.

Poiché questo era uno studio osservazionale con lo scopo di caratterizzare la gestione attuale, le spese reali dei fallimenti ed i costi correlati con le abituali cure mediche e non in condizioni sperimentali, il trattamento delle riacutizzazioni è stato lasciato al giudizio dei medici partecipanti. In ogni caso è stata riprogrammata per i pazienti una visita con il MMG dopo un mese dalla prima visita oppure, come richiesto, in caso di persistenza o peggioramento dei sintomi.

Analisi dei costi

In questa analisi i costi sono stati identificati per farmaci, ossigeno terapia, visite ambulatoriali, visite nei dipartimenti d'emergenza e ricoveri ospedalieri. I costi degli esami di laboratorio, esami diagnostici e delle procedure sono stati inclusi nei costi delle visite nei dipartimenti d'emergenza e dei ricoveri ospedalieri. Nessuno di quest'ultimi esami è stato eseguito a livello ambulatoriale; quindi i pazienti che non richiedevano una visita in un dipartimento d'emergenza o un ricovero ospedaliero non hanno generato costi derivanti da questi esami.

Le spese sono state calcolate in dollari americani (valore del cambio al momento dello studio di 140 pesetas spagnole per dollaro). I costi d'acquisto dei farmaci respiratori erano basati sul prezzo ufficiale registrato.¹⁷ I prezzi medi all'ingrosso erano basati sui prodotti attuali e sul regime terapeutico usato. I farmaci respiratori includevano β-agonisti a breve e lunga durata d'azione, ipratropio, teofilina, steroidi inalatori ed orali e antibiotici. Il trattamento farmacologico iniziale è stato definito come la terapia farmacologia respiratoria usata regolarmente prima della visita medica per EABC. La terapia farmacologia aggiuntiva è stata definita come la terapia farmacologia polmonare aggiunta durante le EABC. Il costo dell'ossigeno terapia regolare è stato stimato essere di 4,28 \$/giorno.

I costi della visita ambulatoriale, della visita nei dipartimenti d'emergenza, e dell'ospedalizzazione è stata valutata usando la banca dati sanitaria SOIKOS (dati non pubblicati). Questa banca dati è aggiornata da oltre 350 differenti fonti di dati pubblicati sui costi delle risorse sanitarie in Spagna, comprese le statistiche ufficiali. Il metodo usato per ottenere il costo per risorsa iniziò con una ricerca per i differenti costi pubblicati per una data risorsa, che furono quindi aggiornati ai prezzi del 1997, ed alla fine è stato calcolato il valore medio di tutti i prezzi. Il costo delle visite ambulatoriali è stato calcolato a livello di assistenza primaria e l'ospedalizzazione in un dipartimento di pneumologia con un tempo di degenza medio di 8 gg, secondi alcuni dati pubblicati.^{18,19} I costi calcolati sono stati i seguenti: visita clinica 7,50 \$; visita in un dipartimento d'emergenza 103,57 \$; ospedalizzazione 2.652,62 \$. Il costo della visita del follow-up programmato non è stata inclusa nell'analisi perché era richiesta dal protocollo.

Il costo del fallimento terapeutico è stato calcolato aggiungendo i costi derivanti dalle risorse sanitarie usate da tutti i pazienti che hanno avuto un fallimento terapeutico, diviso per il numero totale dei fallimenti terapeutici, secondo la seguente formula:

$$(Cv \times nv + Ce \times ne + Co \times no) / nf,$$

dove Cv = costo delle visite ambulatoriali non programmate, Ce = costi delle visite d'emergenza, Co = costi di ospedalizzazione, nv = numero di visite mediche non programmate, ne = numero di visite d'emergenza, no = numero di ospedalizzazioni e nf = numero dei fallimenti terapeutici. Un fallimento terapeutico è stato definito come una visita non programmata dal MMG prima di un mese dovuto alla persistenza o all'aumento dei sintomi e che determina o una variazione della prescrizione farmacologica, o una visita in un dipartimento d'emergenza, o un ricovero ospedaliero.

Analisi della sensibilità

Abbiamo condotto analisi di sensibilità su utilizzo selezionato. Le stime sono state variate usando limiti pubblicati o variazioni cliniche significative. Sono stati considerati quattro diversi assunti: (1) la durata dell'ospedalizzazione è stata estesa a 15 giorni;⁷ (2) un nuovo ciclo di antibiotico e di steroidi orali è stato prescritto a tutti i pazienti che sono stati visitati a causa di una ricaduta; (3) sono stati inclusi nell'analisi solo i pazienti con una

diagnosi confermata di BPCO, e (4) una ridotta frequenza di insuccessi. Per quest'ultimo scopo, abbiamo analizzato gli ipotetici risparmi prodotti da qualsiasi trattamento efficace nel ridurre il costo del fallimento delle EABC. Per motivi di calcolo, noi abbiamo presupposto che la quota dei pazienti che hanno bisogno di visite nei dipartimenti d'emergenza o di ospedalizzazione, tra coloro che peggiorano, rimanga costante. I calcoli sono stati fatti usando la stessa formula, ma cambiando il numero ipotizzato di visite ambulatoriali o nei dipartimenti d'emergenza e delle ospedalizzazioni secondo il nuovo costo del trattamento del fallimento.

Analisi statistica

Il pacchetto software per il sistema di analisi statistica (versione 6.08; SAS Institute; Cary, NC) è stato usato per l'analisi dei dati. I valori medi delle variabili quantitative per ogni gruppo sono state confrontate con l'analisi di varianza a una via. Nel caso di differenze statisticamente significative, il test Mann-Whitney *U* è stato usato per specifici confronti. Le variabili categoriche sono state confrontate con le medie del χ^2 test. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

I dati sono stati raccolti su 2.414 soggetti con bronchite cronica riacutizzata. Un totale di 1.794 pazienti (74.3%) erano maschi, con un'età media di 66.7 anni (DS, 11,2 anni). I risultati spirometrici erano disponibili per 1.130 soggetti (46.8%), ed il FEV₁ medio risultò il 56.4 % del teorico (DS, 15.9%). Le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti ed il confronto tra le caratteristiche dei soggetti con o senza spirometria sono riassunte nella Tabella 1. Differenze significative sono state osservate solo nella proporzione di soggetti maschi ed il numero di esacerbazioni nell'anno precedente. I pazienti senza spirometria erano più frequentemente donne (28.7%

Tabella 2—Percentuale dei pazienti che ricevono differenti tipi di terapia farmacologia polmonare durante EABC

Categorie	Iniziale	Aggiunta	Totale
β-agonisti inalatori a breve durata d'azione	56.1	18.5	74.6
β-agonisti a lunga durata	41.4	3.6	45
β-agonisti orali	7.3	2.1	9.4
Ipratropio	26.9	8.1	35
Teofillina	43.5	3	46.5
Steroidi inalatori	46.7	6.1	52.8
Steroidi orali	6.6	18.4	25
Ossigeno	11.3	0	11.3
Antibiotici	0	99	99

vs 22.4%, $p = 0.0004$) ed avevano più frequentemente riacutizzazioni (3.1 ± 2.3 vs 2.9 ± 1.9 , $p = 0.029$). Le altre differenze tra le caratteristiche dei pazienti con o senza spirometria non hanno raggiunto la significatività statistica.

La terapia farmacologia polmonare usata dai pazienti studiati è descritta nella tabella 2. Degno di nota è l'alta proporzione dei pazienti che usavano steroidi inalatori (46.7%) confrontato con il basso uso di ipratropio (26.9%). L'aggiunta terapeutica consisteva sostanzialmente negli antibiotici nel 99% dei casi e steroidi orali (18.4%) e β₂ agonisti a breve durata d'azione (18.5%).

L'evoluzione della EABC è mostrata nella figura 1. Un totale di 507 pazienti (21%) ha avuto un peggioramento della esacerbazione. In 346 casi (14.3%) il peggioramento si è risolto con una visita non programmata ed un cambio del trattamento, ma in 161 casi

Tabella 1—Caratteristiche della popolazione in studio*

Variabili	Popolazione totale (n = 2.414)	Con PFR (n = 1.130)	Senza PFR (n = 1.284)	Valore di p
Sesso maschile	74.2	77.6	71.3	0.0004
Età, anni	66.7 (11.2)	66.4 (10.4)	66.9 (11.8)	0.0508
Fumatori attivi	20.1	20.9	19.5	0.3962
Pacchetti/anno	34.8 (24.1)	35.8 (24.6)	33.9 (23.6)	0.0840
Esacerbazioni nell'anno precedente, N°	3.0 (2.2)	2.9 (1.9)	3.1 (2.3)	0.0292
Evoluzione della malattia, anni	12.6 (8.2)	12.5 (8.5)	12.7 (7.9)	0.2314
Ipertensione	34.1	32.6	35.3	0.1744
Diabete mellito	14.0	13.1	14.8	0.2297
Patologia cardiaca ischemica	8.5	7.9	8.9	0.3831
FVC, mL		2,509 (894)		
FVC%		69.7 (17)		
FEV ₁ , mL		1,522 (624)		
FEV ₁ %		56.3 (15)		
Fallimento terapeutico	21	20.9	21.1	0.9670
Visite in dipartimento d'emergenza	6.7	5.8	7.7	0.0564
Ospedalizzazioni	3.4	2.8	4.1	0.0848

*I risultati sono presentati come media (DS) o %.

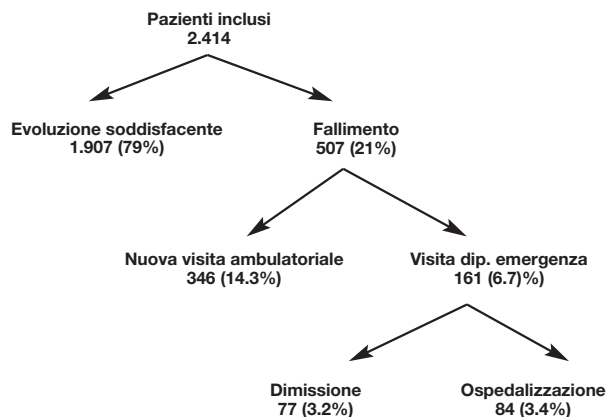


FIGURA 1. Evoluzione della EABC. dip = dipartimento.

(6.7%), i pazienti hanno richiesto una visita in un dipartimento d'emergenza e 84 pazienti (3.4%) sono stati ricoverati in ospedale.

Analisi dei costi

Il costo medio del trattamento delle EABC in tutti i pazienti è stato 159 \$. Il costo medio del trattamento delle EABC nei pazienti che non sono peggiorati è stato di 58,70 \$ e di 477,50 \$ nei pazienti con un iniziale fallimento del trattamento. Il costo totale dell'acquisto dei farmaci rappresenta il 32.2% di questo costo, e l'ospedalizzazione determinata dal 3.4% dei pazienti con un fallimento terapeutico ha generato il 58% del costo totale delle EABC. I farmaci aggiunti per il trattamento delle EABC, principalmente gli antibiotici, hanno reso conto per il 18.2% del costo totale (Tabella 3).

Il costo del fallimento del trattamento è stato il seguente: 2.605,27 \$ dovuto a visite mediche non programmate (346 visite a 7,50 \$/visita), 16.676,3 \$ dovuti a visite nei dipartimenti d'emergenza (161 visite a 103,57 \$/visita) e 222.820,14 \$ determinati da 84 ricoveri ospedalieri. Questo rappresenta un costo totale di 242.101,70 \$ dovuti al fallimento terapeutico, divisi nei 507 fallimenti terapeutici che sono incorsi nella coorte; il costo medio del fallimento terapeutico è così risultato di 477,50 \$. Il costo del fallimento terapeutico è risultato tre volte più grande del costo medio di una EABC. Dividendo il costo del fallimento per il numero totale di pazienti nella coorte, noi abbiamo osservato che i fallimenti sono responsabili per un costo medio aggiuntivo di 100,30 \$, che rappresenta il 63% del costo totale della EABC; in altre parole, se noi siamo in grado di ridurre il costo del fallimento a zero, il costo totale delle EABC potrebbe essere di 58,70 \$ invece di 159 \$. La distribuzione dei costi di EABC è descritta nella figura 2; il primo diagramma a torta (*a sinistra*) mostra la percentuale di crollo dei

Tabella 3—Costo medio del trattamento in dollari americani occorsi durante l'intera durata della riacutizzazione ed analisi di sensibilità*

Categorie dei costi†	Intera durata esacerbazione	Ospedalizzazione di 15 giorni‡
Costo totale acquisto farmaci	51.17 (32.2)	51.17 (21.3)
Costo iniziale acquisto farmaci	22.22 (13.9)	22.22 (9.2)
Costo farmaci aggiuntivi	28.95 (18.2)	28.95 (12.1)
Costo visite cliniche	8.6 (5.4)	8.6 (3.6)
Costo visite dip. emergenza	6.9 (4.3)	6.9 (2.9)
Costo ospedalizzazione	92.29 (58)	173 (72.2)
Costo totale	159 (100)	239.7 (100)

*Dati presentati come valori medi (% del costo totale).

†Costi presentati per paziente per esacerbazione.

‡Considerando un periodo medio di ospedalizzazione di 15 gg.

costi della EABC ed il secondo diagramma a torta (*sulla destra*) mostra la percentuale di crollo dei costi per i fallimenti. Nonostante solo il 3.4% dei pazienti necessitano di essere ospedalizzati, l'ospedalizzazione determina il 92 % dei costi dei fallimenti terapeutici.

Analisi della sensibilità

La prima ipotesi era di estendere la durata dell'ospedalizzazione a 15 giorni invece di 8 giorni. Questo potrebbe aumentare il costo medio dell'ospedalizzazione a 4.973,65 \$. Così, il costo del fallimento potrebbe salire a 862 \$ o 181 \$/paziente ed il costo totale delle AEBC potrebbe essere 239,70 \$. In questo caso, il costo dell'ospedalizzazione potrebbe essere 72.2% del costo globale delle EABC (Tabella 3).

Secondo la seconda ipotesi, un nuovo ciclo di antibiotici e steroidi orali dovrebbe essere prescritto per tutti i pazienti che hanno visto il loro MMG per una ricaduta. Questo potrebbe aggiungere 28,70 \$ per ognuno dei 346 pazienti che hanno richiesto una seconda visita medica; così, il costo della EABC potrebbe aumentare da 4,10 \$ ad un totale di 163,10 \$.

Il terzo scenario potrebbe includere nei calcoli solo i 1.130 pazienti con una diagnosi di BPCO dimostrata con criteri clinici e spirometrici. Il costo del fallimento terapeutico e la percentuale di visite nei dipartimenti d'emergenza e di ospedalizzazioni per questa coorte è mostrata nella Tabella 1. Il calcolo del costo di una esacerbazione acuta di BPCO risulta in un costo totale di 141 \$.

Infine, l'ipotetico risparmio nei costi totali associato con una riduzione dei costi dei fallimenti terapeutici è presentato nella Tabella 4. Un 10% di riduzione dal 21 al 19% potrebbe ridurre il costo delle EABC da 159\$ a 148\$ ed una riduzione del 50% dal 21 al 10.5% potrebbe determinare un costo totale di 107\$.

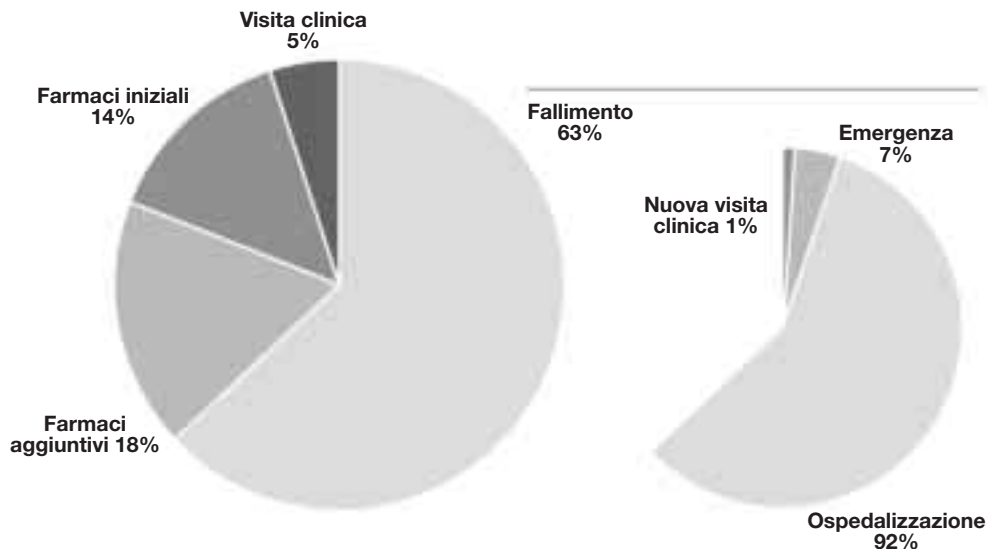


FIGURA 2. Distribuzione die costi delle EABC.

DISCUSSIONE

La BPCO rappresenta un grande peso nelle cure sanitarie nei paesi sviluppati. Alcuni studi^{8,20,21} hanno determinato che i costi dell'ospedalizzazione rappresentano tra il 40% ed il 57% dei costi totali diretti dei pazienti con BPCO. Il costo medio dell'ospedalizzazione per BPCO in una coorte di pazienti gravi è stato stimato essere di 7.100 \$. Poiché le esacerbazioni acute sono la principale causa di ospedalizzazione tra i pazienti con BPCO,^{7,22} si può concludere che il peso economico delle esacerbazioni acute è considerevole.

Sebbene i pazienti con BPCO abbiano una media di due esacerbazioni acute per anno, solo una picco-

la proporzione necessita di essere ricoverata in ospedale.⁶ Uno studio osservazionale²³ condotto in una coorte di pazienti con BPCO seguiti da MMG ha dimostrato che solo il 22% erano ammessi in ospedale durante 1 anno. In questo studio, il 3.4% di tutte le esacerbazioni determinava un ricovero ospedaliero. Quindi, i costi dell'ospedalizzazione riflettono solo una parte dei costi associati con EABC e con l'esacerbazione acuta di BPCO.

A nostra conoscenza, questa è la prima analisi comprensiva dei costi delle EABC e delle esacerbazioni acute di BPCO. Il costo totale medio di una EABC è stato di 159 \$, la maggior parte essendo dovuta alle ospedalizzazioni, che rappresenta il 58% del costo totale, seguito dal costo totale d'acquisto dei farmaci del 32.2%. Il 3.4% dei pazienti che hanno richiesto un ricovero ospedaliero è responsabile per più del 50% dei costi totali.

L'analisi dei costi è stata condotta utilizzando una banca dati che conteneva informazioni da oltre 350 differenti fonti. Poiché questo era uno studio multicentrico, l'uso di una tale banca dati ci ha consentito di minimizzare i problemi derivanti dalla variabilità dei costi tra centri, anche se nello stesso paese. I risultati presentati qui non possono essere applicati ad altre nazioni per le differenze nei prezzi di riferimento, pratiche di gestione e sistemi sanitari. A tal proposito, il prezzo dei farmaci in alcuni casi è più basso in Spagna rispetto ad altri paesi; deve anche essere tenuto in considerazione che gli onorari in Spagna sono tra i più bassi in Europa. Quindi, i costi ottenuti nel nostro studio sono più bassi di quelli

Tabella 4—I risparmi associati con una riduzione dei costi dei fallimenti terapeutici nel trattamento ambulatoriale delle EABC

Riduzione del trattamento Costi del fallimento %	Trattamento attuale Costi del fallimento %	Risparmio per paziente \$
0	21	0
10	19	10.67
20	16.8	21
30	14.7	31.3
40	12.6	41.64
50	10.5	52
60	8.4	61.2
70	6.3	70.42
80	4.2	80.76
90	2.1	91
100	0	100.3

che potrebbero essere in altri paesi in Europa e negli Stati Uniti. Ad esempio, il costo dell'ospedalizzazione per la BPCO è stato calcolato essere 7.100 \$ in uno studio negli Stati Uniti⁷ e di 2.652 \$ in Spagna. Tuttavia, i risultati del presente lavoro sono utili per confrontare la grandezza dei costi derivanti dai differenti aspetti delle cure mediche per i pazienti con esacerbazioni, ed anche per confrontare il costo del trattamento con il costo del fallimento terapeutico. Sostituendo i costi medi sanitari pubblicati in Spagna ed usando il presente studio con i costi pubblicati in diversi paesi, è possibile stimare l'impatto economico delle EABC in differenti scenari, assumendo la stessa evoluzione clinica dei pazienti.

I nostri risultati non possono essere rappresentativi di tutti i pazienti con EABC, poiché i pazienti sono stati reclutati dai MMG. Quindi i pazienti di gravità maggiore possono recarsi direttamente in un ospedale e questi pazienti non possono essere inclusi nel nostro studio; questo può essere dimostrato dal fatto che nessun paziente è deceduto o ha richiesto un ricovero in una ICU durante lo studio. I risultati del seguente studio devono essere interpretati come dei costi al minimo, rappresentando l'estremo più lieve di uno spettro di pazienti con una patologia polmonare cronica, mentre i costi dell'ospedalizzazione ottenuti nello studio di Connors et al⁷ può riflettere l'altro estremo dello spettro, con pazienti più anziani, con un FEV₁ medio di solo 0.8 L e reclutati dagli archivi ospedalieri.

Uno dei principali risultati di questo studio è il riscontro che il fallimento implica un costo che è tre volte più grande del costo della gestione delle EABC, in particolare dovuto all'alto costo dell'ospedalizzazione. L'analisi di sensibilità ha dimostrato l'importanza dei costi di ospedalizzazione, poiché aumentando la durata della permanenza a 15 giorni (il più lungo ricovero nello studio di Connors et al⁷), il costo del fallimento potrebbe aumentare del 50%, da 159 \$ a 236 \$. Se la percentuale di ricaduta potesse essere ridotta, specialmente nei casi più gravi, o se per il paziente si potesse passare dalla terapia parenterale a quella orale riducendo la durata della degenza ospedaliera, potrebbero essere risparmiate risorse preziose.²⁴ Questo è particolarmente importante considerando che uno studio¹¹ ha dimostrato nei pazienti con uno stadio III della BPCO (FEV₁ < 35% del teorico) una percentuale significativamente maggiore di fallimenti che di esacerbazioni risolte, con un 52% di fallimenti che richiedevano l'ospedalizzazione; quindi i trattamenti devono essere migliorati.

Il costo del fallimento dipende dalla gravità della patologia nella popolazione dello studio. In uno studio sulle infezioni respiratorie in un ambulatorio di medicina generale, Davey et al²⁵ hanno osservato che ripetuti consulti dovuti al fallimento incorrono in un

costo massimo di 28,54 \$, inclusi i costi indiretti; è degno di nota che la loro popolazione includeva pazienti di tutte le età con una grande varietà di infezioni respiratorie, alcune delle quali erano benigne. In questa situazione, è difficile per un farmaco nuovo e più costoso avere un buon rapporto costo-efficacia. Viceversa, in una popolazione di pazienti con bronchite cronica, Grossman et al²⁶ hanno trovato che i costi aggiuntivi associati con l'uso di antibiotici più costosi per il trattamento delle esacerbazioni, come ad esempio la ciprofloxacina, era una strategia costo-efficacia positiva in molti pazienti gravi, poiché è attivo nei confronti dei batteri Gram-negativi, inclusa *Pseudomonas Aeruginosa*, che è responsabile di un numero significativo di esacerbazioni nei pazienti gravi.²⁷ Sulla base dei dati usciti dal nostro studio, una riduzione del 50% del costo del fallimento terapeutico dal 21 al 10.5% potrebbe significare un risparmio di 52 \$/paziente. Quindi, qualsiasi strategia che riduca il costo dei fallimenti del 50% potrebbe essere *cost-effective* se il costo è < 52 \$/paziente.

Non abbiamo informazioni sul trattamento in seconda battuta somministrato in caso di fallimento. Per aggirare questo problema, noi abbiamo calcolato il costo delle EABC nella supposizione che al massimo in tutti i pazienti che hanno richiesto una seconda visita ambulatoriale per la persistenza dei sintomi sia stato prescritto un secondo ciclo di antibiotici ed un ciclo di 2 settimane di steroidi orali. In questo caso, il costo totale delle EABC potrebbe aumentare di soli 4,1 \$ (2.5%), dimostrando che vi è poca influenza sul costo totale di EABC. Le colorazioni di Gram sull'escreato, come del resto altri test diagnostici, non sono state richieste dallo studio, come riflesso dalla corrente pratica. Ambienti nei quali differenti test diagnostici siano realmente disponibili e largamente usati dai MMG possono leggermente modificare questi risultati.

Un po' di confusione può nascere quando classifichiamo i nostri pazienti. I criteri clinici di bronchite cronica sono labili e alcuni pazienti potrebbero essere classificati erroneamente avendo una semplice bronchite acuta. Tuttavia, un confronto tra pazienti che realmente incontrino i criteri clinici e spirometrici della BPCO ha dimostrato che i risultati dei pazienti senza spirometria erano simili, o anche più severamente affetti, quindi ragionevolmente scartando la possibilità che essi avessero una malattia bronchiale più lieve. In ogni caso, un calcolo dei costi è stato fatto nei pazienti con una BPCO dimostrata per stimare i costi di una esacerbazione acuta di BPCO, calcolata in 141 \$. Il costo di una esacerbazione era più alta per i pazienti senza spirometria, dovuta in particolare ad un numero di ricadute leggermente più alto ed al costo di ospedalizzazione. Questo potrebbe significare che i MMG che non hanno uno

spirometro disponibile hanno più difficoltà nella gestione dei pazienti con BPCO o che esiste un sottogruppo di medici che non sono pratici della gestione della BPCO e che non richiedono la spirometria.^{14,15} Entrambe le circostanze possono determinare una cattiva gestione dei pazienti.

Riassumendo, i costi della gestione delle EABC sono alti, dovuti principalmente agli alti costi associati con le ricadute. Le strategie per migliorare il risultato del trattamento ambulatoriale delle esacerbazioni possono facilmente essere *cost-effective*, specialmente nei pazienti più gravi che hanno un rischio aumentato di essere ricoverati in ospedale come conseguenza di un fallimento terapeutico.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Irene Marimón, BSc, per il monitoraggio dello studio, Christine O'Hara per l'assistenza editoriale, tutti i medici di medicina generale che hanno fornito informazioni sui loro pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S78-S83
- 2 Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993: an analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-818
- 3 Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, et al. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña [Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urban-industrial area of Catalonia (Spain)]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:122-128
- 4 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
- 5 Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1994
- 6 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
- 7 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: the SUPPORT Investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 8 Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, et al. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000; 118:1278-1285
- 9 Ball P, Harris JM, Lawson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995; 88:61-68
- 10 MacFarlane JT, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341:511-514
- 11 Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor outcome. *Chest* 2000; 117:662-671
- 12 Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1345-1352
- 13 Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1941-1947
- 14 Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933
- 15 Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104:254-258
- 16 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
- 17 Vademecum internacional. Madrid, Spain: Medicom, 1997
- 18 Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505
- 19 Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration* 1996; 63:170-173
- 20 Jacobson L, Hertzman P, Lof Dahl 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
- 21 Wilson L, Devine EB, So K. Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema. *Respir Med* 2000; 94:204-213
- 22 Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969; 280:397-404
- 23 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
- 24 Davey PG. Cost management in community-acquired lower respiratory tract infection. *Am J Med* 1995; 99 (suppl 6B): 20S-23S
- 25 Davey P, Rutherford D, Graham B, et al. Repeat consultations after antibiotic prescribing for respiratory infection: a study in one general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44:509-513
- 26 Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis: the Canadian Ciprofloxacin Health Economic Study Group. *Chest* 1998; 113:131-141
- 27 Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116:40-46