

LA GESTIONE CLINICA DELL'ANZIANO COMPLESSO IN MEDICINA GENERALE

Elderly's clinical management in General Practice

Saffi Giustini¹, Lora Accettura², Anna Fedi¹, Luigi Santoiemma²

1 Medicina generale, ASL n. 3 Pistoia

2 Medicina generale, ASL Bari

Keywords

Elderly
General practice
Chronic disease
Comorbidity
Chronic Care Model

Abstract

In the context of general practice, taking care of a “complex” patient means being capable of reorganizing outpatient services and primary cares, as an ageing population and a growing prevalence of chronic diseases have brought about the necessity of a strong integration among different healthcare providers.

The type of patient we come across every day is not an individual with only one defined disease, but rather a patient with multiple pathologies - by definition, a “complex patient”. One of the main issues concerning the management of patients with complex clinical conditions is the prescription of multiple drug therapies: they could be associated both to a reduction in patient compliance and to an increase in the risk of drug interactions and adverse reactions.

From a clinical management perspective, the complexity of each single patient is complicated by its uniqueness due to the difficulty in applying official guidelines to patients with “comorbidities”. The combination of multiple diseases requires the opinions of different specialists, with the foreseeable risk of clinical decisions being focused more on the resolution of a single disease rather than on the management of the patient as a whole and with important repercussions on the use of healthcare resources as well.

We take into account the Expanded Chronic Care Model used in Tuscany as an organizational model for the cross-management of patients affected by diabetes, BPCO, heart failure and vascular encephalopathy or a mix of such diseases, by units of general practitioners and specifically trained nurses coordinated by health district medical doctors.

Antefatto

I cambiamenti demografici ed epidemiologici mettono in crisi la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e Regionale).

È osservazione comune che oltre la metà degli assistiti che frequentano l'ambulatorio del medico di medicina generale (MMG) è costituito da ultra-sessantacinquenni di cui i due terzi di sesso femminile.

La sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (e Regionale) è messa in crisi sostanzialmente dal cambiamento demografico, con l'aumento dell'aspettativa di vita, dall'elevato incremento di anziani disabili, con relative fragilità sia individuali sia sociali, dal cambiamento epidemiologico, con l'aumento dei malati affetti da comorbidità, dalle attese verso la personalizzazione delle cure e dal problema dei costi delle nuove biotecnologie.

Va inoltre tenuto presente che il settore sanitario sta vivendo un periodo di grande trasformazione, con la riorganizzazione di una assistenza ospedaliera centrata sulle acuzie e della sanità territoriale e con la presa in carico di pazienti che necessitano di assistenza domiciliare ad elevata intensità.

Introduzione

Le malattie croniche hanno sostituito quelle acute come problema dominante per la salute, consumando il 78% dell'intera spesa sanitaria. Hanno modificato il ruolo del

Corrispondenza: Saffi Giustini, Via Ungaretti, 9 - 51037 Montale (PT).

E-mail: drsaffigiustini@gmail.com

Le malattie croniche cambiano il ruolo del medico di medicina generale e del paziente.

medico (di famiglia), che da “unico” gestore della cura, diventa membro di un'équipe multiprofessionale, in grado di elaborare e garantire un piano di cura e di assistenza che tenga conto della molteplicità dei bisogni e della continuità dell'intervento. Sulla spinta delle numerose riflessioni di Barbara Starfield, *l'American College of Physicians* ha approvato nel 2007 un Manifesto etico dal titolo “*Pay-for-Performance principles that promote patient-centered care*” dove si legge: “*Le misure di qualità dovrebbero rendere riconoscibile l'assistenza globale d'eccellenza. Esse devono premiare l'efficace gestione delle forme complesse di comorbidità, venendo incontro ai bisogni di supporto e di comunicazione dei pazienti, garantendo la continuità dell'assistenza e gli altri elementi distintivi dell'assistenza globale. Tutti gli indicatori devono sostenere e valorizzare un'appropriata assistenza al paziente e la relazione medico-paziente*”.

Il contesto in cui facciamo “assistenza”

La gestione dei pazienti cronici complessi affetti da comorbidità richiede una forte integrazione di ruoli e competenze: il team multiprofessionale.

I prossimi anni saranno cruciali sia per il futuro della Medicina di Famiglia (MMG) sia, più in generale, per quello del sistema della assistenza primaria.

Il centro dell'assistenza si dovrà obbligatoriamente spostare fuori dall'ospedale, costretto ad una forte cura dimagrante e progressivamente crescente, con la diminuzione del numero dei posti letto e dei giorni di degenza. Questo cambiamento, già in atto in alcune regioni come la Toscana e l'Emilia Romagna, non potrà certo essere gestito dal “singolo Medico di Medicina Generale” che lavori singolarmente e in modo isolato, ma governato da una organizzazione molto più complessa di quella finora realizzata e di cui si cominciano solo ora a intravedere gli elementi iniziali e di sistema. È prevedibile che il MMG resterà come l'unico professionista “generalista” in una professione ormai fatta solo di tecnici, e solo un MMG che sia in grado, in un contesto organizzativo multiprofessionale, di prendere in carico realmente i suoi pazienti potrà garantire una buona sanità a costi compatibili con la sopravvivenza del Servizio Sanitario pubblico.

Sostenere oggi che sia semplice farsi carico della “gestione” dei pazienti cronici complessi affetti da comorbidità, è un azzardo. Il sistema riconosce ancora due distinti macrolivelli -ospedale e territorio-, con scarsa integrazione e poca responsabilizzazione comune su obiettivi unitari, concorrendo a questo disagio anche una formazione universitaria troppo focalizzata su malattie, sull'acuzie e poco sul malato e sui problemi “pratici” della complessità e dell'integrazione multiprofessionale.

Esiste ad esempio la difficoltà, per noi MMG, di comprendere l'evoluzione della professione infermieristica che da ausiliaria è passata, attraverso una fase di ricerca di autonomia, alla condivisione di importanti responsabilità nell'assistenza e senza la quale, in una doverosa ripartizione di compiti con ruoli ben distinti, sarà difficile se non impossibile “gestire lo tsunami delle cronicità”.

Appare inevitabile, in tempi rapidi, il passaggio ad una attività organizzativa di gruppo nella quale, pur restando a carico del singolo professionista la responsabilità clinica del singolo assistito, sia possibile articolare un livello di assistenza che permetta di erogare risposte e servizi non sostenibili dal singolo professionista.

Fondamentale sarebbe avere una rete potente di *Information Technology* sanitaria pubblica fra ospedali, distretti e MMG, ma anche in questo settore ci sono troppi differenze fra regioni e anche fra le stesse aziende ASL di una stessa regione.

Una sfida già presente

La riorganizzazione della rete di assistenza primaria in Toscana: il Chronic Care Model, i suoi attori e i suoi obiettivi.

Una delle sfide più complesse del 21esimo secolo è rappresentata dal modo in cui i sistemi sanitari ottimizzeranno l'uso delle risorse disponibili per rispondere alla domanda indotta dalla continua crescita delle patologie croniche.

La revisione sistematica pubblicata nel 2012 da Smith et al. su BMJ [1], che aveva l'obiettivo di determinare l'efficacia di interventi volti a migliorare l'outcome in pazienti con multimorbidità, nelle cure primarie e sul territorio, ha portato alle seguenti conclusioni:

- 1) malgrado la prevalenza della “multimorbidità” e il suo impatto sui pazienti e sulle risorse del sistema sanitario, mancano evidenze su quale sia il modo migliore per curarla;
- 2) gli interventi finora messi in atto presentano risultati inconcludenti e variabili ed

è pertanto necessario identificare con chiarezza quali pazienti debbano essere definiti come affetti da “multimorbidity”, sviluppando interventi costo-efficaci che possano migliorare gli esiti di salute.

Alla fine rimangono sul campo problemi che già conoscevamo e che in sintesi sono:

- assente definizione di chi debba essere diversamente assistito in quanto malato “complesso” o affetto da “multimorbidity”;
- implementazione di diversi modelli assistenziali a seconda dei bisogni espressi;
- assenza di figure intermedie (*care-manager*, ecc.) operative in percorsi codificati istituzionalmente;
- non sostenibilità di interventi dedicati da parte del MMG a massimale (1500 assistiti), come pazienti in assistenza domiciliare programmata (ADP), pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI), campagne vaccinali, ricette elettroniche, etc.
- necessità di una formazione per il MMG dedicata al paziente complesso, con particolare riguardo alla politerapia farmacologica.

Di fronte a questo difficile scenario, alcune regioni si sono attivate cercando soluzioni di sistema anche finanziariamente sostenibili; fra queste la Regione Toscana che, dal 2008 ha scelto il modello del *Chronic Care Model* (CCM) come sistema riorganizzativo della rete di assistenza primaria. Il *Chronic Care Model* affida, all'interno delle cure primarie, al team multidisciplinare formato da MMG, infermiere esperto e medico di comunità, il compito di educazione terapeutica del paziente e della famiglia (**Figura 1**).

L'unità elementare del progetto è rappresentata dai “moduli”, aggregazioni funzionali di MMG con una popolazione di circa 10.000 assistiti. Un MMG assume le funzioni di coordinatore; all'interno di ogni modulo, opera un team multiprofessionale costituito dai MMG, da infermieri e da operatori socio-sanitari (OSS, 1/10.000 assistiti per le 5 patologie), operatori di provenienza aziendale, formati e assegnati funzionalmente al gruppo di MMG. La sede del modulo è l'ambulatorio del MMG, dove sono svolte tutte le attività previste dai vari percorsi, a loro volta registrate sulla cartella clinica del MMG, che è il responsabile clinico del paziente, con funzione di supervisione e orientamento della attività verso obiettivi condivisi e misurabili. L'infermiere ha autonomia e responsabilità per funzioni specifiche (individuate sulla base dei protocolli operativi condivisi a livello regionale e aziendale) nella gestione assistenziale del paziente ed è impegnato nel follow-up e nel supporto al *self-management*. L'OSS costituisce una

Figura 1
Sintesi del modello
organizzativo del
Chronic Care Model (CCM)

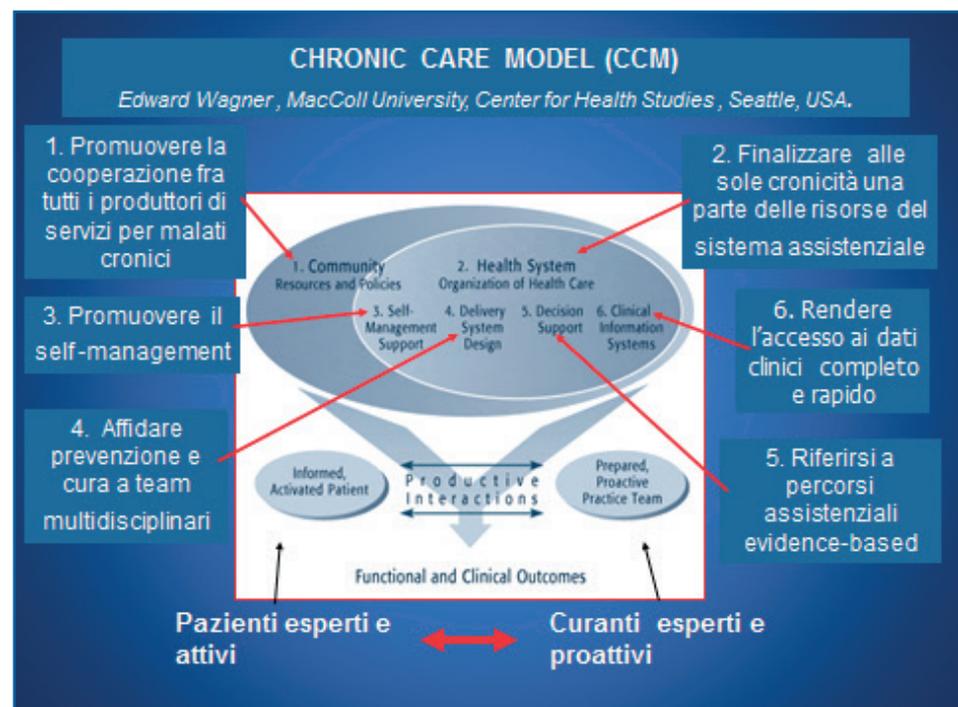


Figura 2
Valutazione di efficacia
dei moduli
(Per concessione di P. Francesconi,
ARS Regione Toscana,
<https://www.ars.toscana.it>).



risorsa di rilievo per l'attuazione del CCM, continuando a svolgere le funzioni di assistenza alla persona al domicilio del paziente nei casi di non autosufficienza o laddove risultati comunque necessario.

Il paziente, convivendo con la malattia per molti anni, può e deve essere messo in grado di co-gestire alcuni aspetti della sua malattia come la dieta, l'esercizio fisico, il monitoraggio, l'assunzione corretta della terapia. Perché questo si realizzi, è necessario che ci sia una precisa organizzazione del team, in cui il medico tratta i casi acuti o riacutizzati e/o interviene nei casi cronici complessi, mentre il personale infermieristico è formato per supportare l'auto-cura dei pazienti e per assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up tramite visite programmate, che è uno degli aspetti maggiormente significativi del nuovo disegno organizzativo. L'obiettivo è quello di aiutare il paziente nel passaggio da recettore passivo a partecipante attivo nella cura di sé, consapevole dei propri stili di vita scorretti, e di renderlo capace di attuare concretamente modifiche alle proprie abitudini errate, riducendo e/o ritardando, in questo modo, la comparsa di complicanze.

Per le patologie croniche trattate nel modello, di fondamentale importanza sono le visite di follow-up, incontri periodici strutturati sia per il monitoraggio clinico che per valutare l'effettiva *compliance* del paziente e della famiglia alle proposte assistenziali individualizzate, necessarie al raggiungimento degli obiettivi (**Figura 2**).

Per fare tutto ciò si rende necessario il rafforzamento delle competenze del personale socio-sanitario attraverso corsi di formazione e di aggiornamento, e studio praticato costantemente per educare il paziente e renderlo sempre più esperto e consapevole della propria condizione, così da fornire strumenti e tecniche pratiche e di efficacia comprovata.

Vantaggi e rischi

Le "sfide della prescrizione" nel paziente cronico complesso affetto da comorbidità: migliorare l'aderenza terapeutica e ridurre l'inerzia terapeutica.

Dato ormai noto e consolidato nella nostra pratica quotidiana è che la popolazione generale sia sempre più anziana, affetta da comorbidità e quindi soggetta a politrattamenti; meno chiaro, al contrario, è che la politerapia nell'anziano rischia di essere pericolosa se non addirittura fatale. La prescrizione di farmaci nel cittadino anziano è un processo estremamente complesso: l'uso di numerosi farmaci può migliorare i sintomi, migliorare la qualità della vita ed aumentare la sopravvivenza, ma, in mani non troppo esperte o non adeguatamente formate, può diventare anche un importante fattore di

rischio per problemi di aderenza e *compliance* e per effetti avversi da farmaci, e può determinare esiti negativi per la salute del paziente stesso [2].

Nei pazienti ultra65enni è fondamentale minimizzare i rischi conseguenti a prescrizioni farmacologiche non appropriate, considerando sia le regole di appropriatezza prescrittiva, sia le raccomandazioni della polifarmacoterapia negli anziani. Le evidenze scientifiche documentano infatti che questa è una priorità rilevante per ridurre il rischio clinico [3].

La terapia farmacologica è parte integrante del processo di presa in carico del paziente anziano e ne costituisce un momento anche relazionale complesso, in quanto la variabilità individuale dello stato di salute, della malattia e della disabilità aumenta con l'età. Lo stato di salute dei nostri pazienti anziani varia da quelli che sono in buona salute a quelli fragili, rendendo difficile per i medici (e non solo quelli di medicina generale) la decisione delle scelte prescrittive.

L'aumento dei pazienti fragili che hanno riserve fisiologiche limitate, alterato controllo dei meccanismi immunitari e infiammatori e soprattutto molte comorbidità ha comportato, soprattutto negli ultimi anni, la prescrizione e assunzione giornaliera di molti farmaci. La popolazione anziana fragile ha poi un indebolimento, legato all'età, del metabolismo epatico e della *clearance* renale dei farmaci ed un'aumentata sensibilità farmacodinamica a farmaci specifici [4, 5]. Un esempio è dato dagli anziani affetti da disturbi cognitivi importanti che hanno maggiore difficoltà ad assumere farmaci e impossibilità di prendere decisioni autonome circa le loro cure.

L'evidenza suggerisce che spesso l'uso di farmaci nei pazienti anziani può essere inappropriato per diversi motivi, primo fra tutti la complessità delle prescrizioni, riguardanti sia il paziente che il clinico prescrittore che il sistema erogatore dei servizi sanitari.

Quindi gli anziani sono particolarmente esposti al rischio di patologia da farmaci: nel 2001, le persone di età superiore ai 65 anni rappresentavano il 16% della popolazione e consumavano il 39% dei farmaci prescritti nelle aree urbane.

A oltre 13 anni di distanza la situazione fotografata recentemente dallo studio condotto dal *Geriatrics Working Group* (GWG) dell'AIFA ci riferisce che:

- un anziano su due, oltre i 65 anni, assume dai 5 ai 9 farmaci al giorno;
- quasi il 60% della popolazione ultra65enne manifesta scarsa aderenza alle terapie per malattie come depressione, ipertensione, diabete e osteoporosi;
- 36.000 anziani sono esposti a possibili rischi per assunzione di 2 o più farmaci aritmogenici;
- 22.000 sono esposti a pericoli di sanguinamento per uso contemporaneo di 3 farmaci pro-emorragici;
- 85.000 anziani sono a rischio di insufficienza renale per uso contemporaneo di 3 farmaci dannosi per i reni [6].

Queste cifre sono sottostimate a causa del ben noto fenomeno della sottosegnalazione delle reazioni avverse o della mancata identificazione di numerose reazioni avverse da farmaci.

Si stima che il 30-60% degli effetti indesiderati da farmaci, dovuti per lo più ad errori terapeutici (indicazione errata, mancato rispetto delle controindicazioni, posologia elevata o durata eccessiva del trattamento), a non corretta osservanza del trattamento e a una automedicazione inappropriata nei pazienti politrattati e "fragili", sia prevedibile ed evitabile [7].

Come detto, l'allungamento dell'età media di vita, comporta un aumento delle malattie croniche, e il 65% della popolazione anziana con più di 65 anni ha una o più malattie croniche, come asma, diabete, malattie cardiache e malattie renali [8] (**Tabella 1**).

I benefici a lungo termine di una terapia dipendono dall'aderenza alle prescrizioni dei farmaci [9], che viene definita come "la capacità delle persone di seguire le prescrizioni farmacologiche" [10]. L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale che comprende:

- 1) assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (posologia corretta);
- 2) persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

Tabella 1 Il problema delle comorbidità nella BPCO (Modificato da Cazzola et al. [12])

Comorbidità (prevalenza %)	Senza BPCO			Con BPCO		
	Totale	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne
Cardiopatía ischemica	6,6	8,4	5,1	15,9	17,5	13,5
Malattie della circolazione polmonare	0,4	0,4	0,5	2,1	2,1	2,2
Aritmia cardiaca	6,9	6,8	7,0	13,6	13,5	13,6
Insufficienza cardiaca	2,0	2,0	2,0	7,9	7,8	7,9
Altre forme di malattia cardiaca	10,7	10,6	10,8	23,1	22,9	23,4
Sindrome metabolica	0,4	0,4	0,3	0,6	0,7	0,6
Diabete mellito	10,5	11,8	9,4	18,7	19,4	17,6
Osteoporosi	10,8	1,7	18,4	14,8	4,6	30,5
Disturbi della personalità e altri disturbi mentali non psicotici	25,8	20,4	30,4	34,2	30,1	40,6
Disturbi depressivi	5,3	3,4	5,3	7,4	5,5	10,3
Tumori maligni di trachea, bronchi o polmoni	0,4	0,7	0,2	1,9	2,7	0,6

Migliorare l'aderenza e ridurre l'inerzia terapeutica si può, anche se è difficile senza il supporto di altre figure professionali (ad esempio infermieri e farmacisti facilitatori). Una review sistematica condotta da Williams et al. hanno mostrato che, nonostante l'aumento di pazienti che assumono giornalmente più tipi di farmaci, ci sono minime evidenze a supporto di interventi che possono migliorare l'aderenza all'assunzione [11]. Gli approcci di intervento utilizzati e valutati, che si sono avvalsi della collaborazione di farmacisti, sono stati:

- adozione di un promemoria per i farmaci,
- semplificazione del regime farmacologico,
- educazione terapeutica,
- telefonate per valutare l'aderenza ai farmaci,
- *counselling* telefonico,
- pianificazione degli orari di assunzione dei farmaci,
- confezionamento personalizzato dei farmaci,
- follow-up finalizzato per migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci.

Conclusioni

La politerapia farmacologica nel paziente anziano complesso: il MMG è lo "specialista" delle politerapie e delle interazioni fra farmaci?

La condizione di multimorbidità porterà il nostro paziente a eseguire diverse consultazioni specialistiche ognuna delle quali, inevitabilmente, terminerà con la prescrizione di farmaci. Esiste uno "specialista" delle politerapie, delle interazioni fra farmaci? A chi il MMG potrà chiedere se il macrolide dato dallo pneumologo dopo il ricovero per una severa riacutizzazione di BPCO interagisce o meno con la statina che il paziente assume da anni, data dal cardiologo o se l'esomeprazolo in prevenzione del danno da FANS si può assumere o meno con il clopidogrel?

La risposta è: "nessuno". Non esiste un "superspecialista" che si occupi di "armonizzare" le diverse terapie che diversi specialisti prescrivono al nostro paziente con diverse patologie. Che ci piaccia o no, che ci sentiamo in grado o meno di farlo, è compito del MMG che dai tempi dell'università alla odierna formazione obbligatoria proposta dalla Azienda Sanitaria, non ha mai studiato per questo. E siccome "è meglio accendere una candela che imprecare per il buio", proporremo un personale modello di gestione della complessità del paziente anziano, con particolare riguardo alla politerapia farmacologica (**Figura 3**):

- chiederci se l'ultimo farmaco che stiamo aggiungendo alla terapia in atto è veramente indispensabile e se serve a curare qualcosa o a prevenire altro e se la prevenzione riguarda il breve termine o un lungo intervallo temporale;
- valutare se tra i farmaci assunti ce n'è qualcuno che andava assunto "a tempo" e non per sempre e, nel caso, eliminarlo;
- eliminare tutti i farmaci, integratori, parafarmaci, la cui efficacia non sia stata solidamente determinata;
- scegliere farmaci con elevato indice terapeutico;
- ricordare da quanto tempo non ho fatto una stima del filtrato glomerulare in caso di farmaci ad elevata eliminazione renale.

Figura 3
 Probabilità di uso non appropriato di farmaci
 (Fonte: Cartabellotta [3]).

B. Probabilità di uso inappropriato, di tossicità o di mancata compliance	
Il farmaco	Azioni
1. Si associa a benefici minimi e a elevato rischio di tossicità nella maggior parte dei pazienti anziani*	→ Sospendere il farmaco
2. È ridondante (es. un secondo farmaco della stessa classe)	→ Sospendere il farmaco
3. Viene prescritto per trattare una ADR	→ Sospendere il farmaco che ha causato ADR o sostituirlo con un'altra molecola che ha meno probabilità di causare ADR
4. È potenzialmente efficace, ma viene prescritto a un dosaggio che può causare tossicità	→ Ridurre il dosaggio, se questo non compromette l'efficacia, o sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace e meno tossico
5. Può determinare significative interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia	→ Sospendere il farmaco o sostituirlo con altro farmaco con minori probabilità di causare interazioni
6. Viene assunto più volte al giorno	→ Sostituire il farmaco con uno altrettanto efficace da assumere una volta/die
7. Può essere somministrato in maniera sicura come terapia combinata	→ Scegliere formulazioni combinate
8. È associato a significative difficoltà di compliance	→ Può essere interrotto o sostituito da un altro farmaco che garantisca maggiore aderenza alla prescrizione?

* In base ai criteri di Beers o ad altre liste di "farmaci da evitare"

E, per ultima cosa, tenere sul comodino l'ultima versione dei criteri di Beers per la scelta dei farmaci nell'anziano ed ogni sera leggerne una pagina.

Bibliografia

- [1] Smith SM, Soubhi H, Fortin M, et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012; 345:e5205.
- [2] Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010; 304:1592-1601.
- [3] Cartabellotta A. Sospendere i farmaci negli anziani: un approccio evidence-based. *Evidence*. 2013; 5:e1000061.
- [4] Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging*. 2005; 22:559-569.
- [5] Higashi T, Shekelle PG, Adams JL, et al. Quality of care is associated with survival in vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2005; 143:274-281.
- [6] Risultati studio Working Group geriatrico AIFA su appropriatezza prescrittiva negli anziani. Disponibile al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/risultati-studio-working-group-geriatrico-aifa-su-appropriatezza-prescrittiva-negli-anziani>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [7] Galvin R, Moriarty F, Cousins G, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing and prescribing omissions in older Irish adults: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing study (TILDA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:599-606.
- [8] Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2269-2276.
- [9] Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization. 2003.
- [10] Haynes RB, Yao X, Degani A, et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16; (2):CD000011.
- [11] Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008; 63:132-143.
- [12] Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2010; 80:112-119.