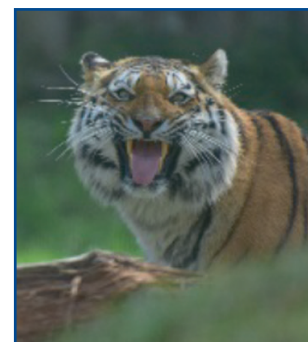


Il Centro Studi dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

AIPO Study Center



*The best way to predict the future is to create it
(Abraham Lincoln, 1809-1865)*



Andrea Rossi

Direttore Scientifico Centro Studi
AIPO

Riassunto

La ricerca clinica in generale, e quella no-profit in particolare, rappresenta un elemento fondamentale per lo sviluppo dell'assistenza sanitaria. Il Centro Studi AIPO (CS-AIPO) nasce nel 2010 con l'ambiziosa "mission" di generare evidenze per il miglioramento della pratica clinica in Pneumologia, attraverso la progettazione, il coordinamento e la promozione delle attività di ricerca dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO). Dalla sua istituzione ad oggi, il CS-AIPO ha realizzato importanti progetti, i cui risultati si sono concretizzati in pubblicazioni scientifiche.

Summary

Clinical research plays a relevant role in the development of health care system. The AIPO Study and Research Center (CS-AIPO) was born in 2010, with the "mission" to produce scientific evidences for the improvement of clinical practice in Pulmonology, designing and promoting the research activities of the Italian Association of Hospital Pulmonologist (AIPO). Since its foundation, CS-AIPO realized important clinical projects, resulted in scientific publications.

Parole chiave

Studi clinici • Pubblicazioni •
Procedure operative standard •
Etica • Real-life • Survey

Key words

Clinical trial • Publication •
Standard operational
procedures • Ethics • Real-
life • Survey

Non esiste praticamente alcuna associazione (politica, sindacale, di categoria etc.) che non si sia dotata di un Centro Studi (CS). Certamente, tra i più noti vi sono quelli di Confindustria e dei Sindacati, delle Banche, delle Assicurazioni, delle Cooperative e quelli storici dei Partiti, etc.

struttura volta soprattutto al pensiero. Ciò che più modernamente è denominato "think tank".

Nel CS entrano numeri, parole, immagini, suoni e ne devono uscire elaborati. Il CS è governato dal Metodo, il cui fine è "per ben condurre la propria ragione e ricercare la verità nelle scienze" (empiriche ed umanistiche) attraverso le 4 regole ¹:

1. non accogliere nulla come vero che non si conosca con evidenza = regola dell'evidenza;
2. suddividere ciascuna difficoltà in tutte le parti in cui è possibile dividerla per meglio risolverla = regola dell'analisi;
3. condurre con ordine i pensieri dai più semplici e più facili per salire progressivamente per gradi, fino alla conoscenza dei più complessi = regola della sintesi;
4. fare ovunque enumerazioni così com-

Ricevuto il 12-5-2017.

Accettato il 15-5-2017.

Definizione e scopi

Un CS viene creato da una associazione essenzialmente per scopi teorici, cioè non per scopi pratici.

La definizione di un Centro Studi identifica una struttura volta soprattutto al pensiero.

La definizione di un CS identifica una



Andrea Rossi
Centro Studi AIPO
via Antonio da Recanate, 2
20124 Milano
andrea.rossi@aiporicerche.it

plete e rassegne così generali da essere certo di non aver tralasciato nulla = regola dell'enumerazione.

In linea di massima, il risultato finale del lavoro del CS sarà composto quindi da Documenti:

- ad uso interno = procedure;
- ad uso generale come, ad esempio:
 - pubblicazioni (scientifiche per definizione);
 - Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA);
 - documenti di indirizzo (tipo linee guida).

Il Centro Studi nasce con la “mission” di generare evidenze per il miglioramento della pratica clinica in pneumologia.

La ricerca clinica in generale, e quella *no-profit* in particolare, rappresenta un elemento fondamentale per lo sviluppo dell'assistenza sanitaria nel nostro Paese. In quest'ottica, il Centro Studi AIPO (CS-AIPO) nasce nel 2010 con l'ambiziosa “mission” di generare evidenze per il miglioramento della pratica clinica in Pneumologia, perché “la scienza è inutile se non serve a mettere in valore l'umanità”².

Organigramma

- Direttore Scientifico: Antonio Corrado, 2010-2014; Andrea Rossi, 2015-
- Responsabili dei Gruppi di Studio:
 - Educazionale, Prevenzione ed Epidemiologia, Paola Martucci
 - Fisiopatologia Respiratoria ed Esercizio Fisico, Guido Polese
 - Disturbi Respiratori nel Sonno, Alberto Braghiroli
 - BPCO, Asma e Malattie Allergiche, Adriano Vaghi
 - Oncologia Toracica, Danilo Rocco
 - Pneumologia Riabilitativa e Assistenza Domiciliare, Michele Vitacca
 - Terapia Intensiva Respiratoria, Teresa Renda
 - Pneumologia Interventistica e Trapianto, Nicola Facciolo
 - Pneumopatie Infiltrative Diffuse e Patologia del Circolo Polmonare, Sara Tomassetti
 - Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi, Bruno del Prato

Al CS-AIPO viene assicurata autonomia scientifica e regolatoria, nonché vengono forniti strumenti di pianificazione e controllo dei progetti di ricerca, attraverso la sua *Contract Research Organization* (CRO) **AIPO Ricerche**, che a partire dal 2010 ha sviluppato uno specifico *know-how* in tale contesto. Questo sviluppo è stato confermato dalla registrazione presso l'Agenzia Italiana del Farmaco di AIPO Ricerche Srl secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 31/03/2008.

Metodologia

Il CS-AIPO applica procedure e metodologie per garantire un'offerta progettuale allineata ai migliori *standard* nazionali e internazionali. Il valore della sua *mission*, capace di generare efficienza ed efficacia per la ricerca scientifica, si allinea alle Procedure Operative Standard (*Standard Operational Procedure*, SOP) per la gestione e la conduzione di studi clinici di tipo interventistico e osservazionale, previste dalle norme vigenti in materia.

Il Centro Studi si allinea alle Procedure Operative Standard per la gestione e la conduzione di studi clinici.

Dalla data della sua istituzione (2010) ad oggi, il CS-AIPO ha coperto diverse aree di ricerca ed ha avviato importanti progetti e fondamentali *survey*, i cui risultati pubblicati forniscono dati utili alla Comunità Scientifica, per una migliore gestione metodologica e clinica delle malattie respiratorie. Diversi sono i principi su cui si basa l'attività del CS-AIPO, quali: etica, attraverso l'applicazione di una metodologia finalizzata a garantire le norme di buona pratica clinica e la tutela dei cittadini-pazienti; innovazione, con l'utilizzo di tecnologie più avanzate; *governance*, grazie a un'accurata pianificazione e *management* dei progetti; crescita e formazione, per lo sviluppo di *know-how* professionale nell'ambito dei centri pneumologici.

Attività generale

I risultati principali prodotti dal CS-AIPO si sono concretizzati in pubblicazioni scientifiche, correttamente, perché la pubblicazione è la spina dorsale dell'attività scientifica. *Ciò che non viene pubblicato, non esiste*. Già alcuni Gruppi di Studio AIPO avevano fatto oggetto di pubblicazione internazionale i risultati delle loro ricerche³⁻⁵.

Il Centro Studi è stato molto produttivo in questi anni, spaziando su tutte le tematiche dell'area respiratoria.

La pubblicazione scientifica è lo scopo primo della ricerca. In quest'ottica, il CS-AIPO è stato molto produttivo in questi anni, spaziando dalla terapia della BPCO^{6,7} all'asma grave⁸, alla terapia dell'ipertensione polmonare secondaria⁹, alla terapia dell'insufficienza respiratoria^{10,11} all'associazione BPCO-scompenso cardiaco¹², a documenti intersocietari internazionali sulla fisiopatologia della BPCO^{13,14}.

Sintesi dei progetti del CS-AIPO

In particolare, gli studi BPCO3⁶ e OPTIMO⁷ hanno analizzato il rapporto tra indicazioni delle linee guida in-

ternazionali sulla terapia della BPCO e loro applicazione in “*real life*”, riportando una significativa discrepanza tra il mondo ideale ed il mondo reale, soprattutto nella evidente sovra-prescrizione di corticosteroidi inalatori, peraltro in linea con molti simili dati internazionali ¹⁵. Le riflessioni che sono emerse con lo studio BPCO3 hanno condotto poi alla realizzazione di “SAVING – Studio per valutare le implicazioni del sotto o non ottimale trattamento della BPCO in fase di stabilità clinica”. Questo progetto osservazionale di tipo caso-controllo, il cui lavoro conclusivo è in fase di stesura, è stato condotto in 50 Centri Pneumologici al fine di valutare la possibile relazione tra il trattamento non ottimale della BPCO in fase stabile e il ricovero ospedaliero per riacutizzazione di malattia. I dati preliminari emersi hanno suscitato grande interesse in occasione del Congresso ERS 2015 di Amsterdam dove sono stati presentati nella sessione “New data on established treatments for COPD” ¹⁶.

I risultati dello studio SERENA, sui 548 soggetti arruolati, hanno dimostrato come il controllo dell'asma sia lontano dall'essere raggiunto nella vita reale, rilevando come solo in una minoranza dei pazienti asmatici si raggiunga il totale controllo della malattia ⁸.

Il Registro Italiano Insufficienza Respiratoria - REG.I.RE, condotto in 114 Centri prescrittori di Ossigenoterapia a Lungo Termine (OTLT) e Ventilazione Meccanica Domiciliare (VMD), ha raccolto dati di circa 7.100 pazienti in OTLT ¹⁰ e 2.300 in VMD. Si tratta di un database unico in Italia, e tra i pochi a livello internazionale, che nel 2014 è stato selezionato come “Best Posters in Chronic Care” per la sua presentazione al Congresso ERS di Monaco ¹¹. È in corso la stesura del lavoro sul Registro VMD.

Lo studio interventistico “SPHERIC-1: sildenafil nelle pneumopatie ostruttive che presentano ipertensione polmonare cronica”, randomizzato, controllato in doppio cieco sull'ipertensione Polmonare (IP) secondaria a BPCO, era finalizzato a verificare l'efficacia e la sicurezza di sildenafil nel ridurre le resistenze vascolari polmonari e migliorare la capacità di esercizio. Lo studio è stato condotto in 7 Centri Pneumologici e Cardiologici esperti nel trattamento dell'IP; 28 i soggetti che hanno completato lo studio dopo 16 settimane di trattamento con sildenafil. I risultati mostrano come il farmaco riduca le resistenze vascolari polmonari e migliori l'indice di BODE e la qualità della vita, senza un effetto significativo sugli scambi gassosi ⁹.

La collaborazione con il Centro Studi ANMCO ha dimostrato come la mortalità sia maggiore nei pazienti con BPCO e scompenso cardiaco rispetto ai pazienti con solo scompenso cardiaco ¹⁷ e come la stessa mortalità non sia modificata dal trattamento con anti-infiammatori sistemici quali le statine ¹².

La positiva esperienza di collaborazione internazionale con altre Società Scientifiche Pneumologiche per la produzione di documenti di consenso ha dato origine a due pubblicazioni, prima sul ruolo chiave dell'iperinsufflazione polmonare nella fisiopatologia

della BPCO ¹³ e quindi sull'importanza di riconoscere ed intervenire nella BPCO cosiddetta lieve ¹⁴.

Il Centro Studi ha maturato una positiva esperienza di collaborazione internazionale con altre Società Scientifiche Pneumologiche.

Nel 2013 AIPO ha progettato e messo a disposizione della Comunità Scientifica www.6elle.net “Percorso d'intervento clinico sul paziente tabagista”, oggi insostituibile strumento in linea a quanto raccomandato nel Piano d'azione dell'OMS che identifica la riduzione del 30% del consumo di tabacco in persone dai 15 anni tra i 9 obiettivi globali per ridurre la mortalità del 25% entro il 2025 (il famoso *twentyfive for twentyfive*). Il Progetto 6elle e l'applicazione “Smetti e guadagna” sono stati sviluppati in collaborazione con l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) di Firenze come percorso immediatamente attuabile nella pratica clinica, finalizzato ad accompagnare il paziente alla disassuefazione dal fumo di tabacco ¹⁸.

Il CS-AIPO ha inoltre realizzato un'iniziativa fortemente innovativa volta all'ottimizzazione del processo diagnostico-terapeutico-assistenziale della Fibrosi Polmonare Idiopatica (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF). Il progetto “Second Opinion – IPF” consiste in un percorso multidisciplinare di diagnosi differenziale nei casi di non univoca interpretazione (IPF possibile), avvalendosi di una valutazione di secondo livello (*second opinion*) da parte di esperti, attraverso una piattaforma online flessibile e modulare.

Progetti in progress

Lo scorso Dicembre si è concluso lo studio “COMPASS - Valutazione dell'intensità di cura e COMPIessità ASSistenziale in Pneumologia”, progetto inserito tra gli obiettivi del *Dipartimento AIPO per i Rapporti Istituzionali e le Politiche Sanitarie in Pneumologia* e nato dall'analisi dell'attuale contesto sanitario italiano, dove le pressioni socio-economiche e la riduzione della spesa sanitaria hanno condotto alla centralizzazione delle risorse in modelli organizzativi “per intensità di cura”.

Lo scopo di COMPASS è quello di misurare il livello di complessità e criticità dei pazienti.

Lo scopo di COMPASS è quello di misurare il livello di complessità e criticità dei pazienti gestiti nelle Unità Operative di Pneumologia italiane, avvalendosi di precisi indicatori. La criticità è stata rilevata attraverso il *Modified Early Warning Score* (MEWS) e il *National Early Warning Score* (NEWS), mentre le comorbidità, e quindi la complessità dei soggetti, mediante il *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). Inoltre sono state registrate le procedure specialistiche eseguite nell'ambito

della gestione dei soggetti arruolati. I risultati preliminari dello studio dimostrano come i pazienti ricoverati nelle Unità Operative di Pneumologia siano caratterizzati da criticità acuta e complessità, richiedendo intervento clinico, monitoraggio e *follow-up* altamente specializzati. Riteniamo che questo studio possa rappresentare un'opportunità per la nostra specialità, al fine di valorizzare le competenze dello Pneumologo, sempre più innovative, nella *governance* del "paziente cronico complesso".

Si è recentemente concluso lo studio osservazionale "EOS", breve ma importante progetto di ricerca retrospettivo, i cui risultati analizzano la relazione tra eosinofilia del sangue periferico e asma bronchiale scarsamente controllato sul piano clinico. Il lavoro conclusivo è in fase di stesura.

È ancora in corso l'arruolamento dei soggetti nello studio PneumoLoped "Late onset Pompe early diagnosis in Pulmonology", condotto in 18 Centri di eccellenza italiani. Lo studio prevede il reclutamento di pazienti con insufficienza respiratoria e/o dispnea per la valutazione del sospetto della Malattia di Pompe, con l'obiettivo di migliorare il processo diagnostico di questa rara patologia metabolica. I dati preliminari sui primi 67 pazienti sono stati presentati al Congresso ERS 2016 di Londra¹⁹. Il poster si è distinto nel panorama della Pneumologia internazionale per la sua originalità e ha destato l'interesse di clinici di diversi paesi, in quanto si tratta di una patologia poco conosciuta nell'ambito respiratorio. Attraverso lo studio PneumoLoped gli pneumologi italiani potranno mettere in evidenza l'importanza che la loro figura riveste nella diagnosi precoce della Malattia di Pompe e nella gestione degli episodi di insufficienza respiratoria acuta tipici delle malattie neuromuscolari, nonché nell'assistenza di persone affette da patologie rare di origine genetica.

Nel corso del I semestre 2017 partirà il più grande registro mai realizzato in Italia: il Registro Asma AIPO e AAIITO.

Nel corso del I semestre 2017, partirà il più grande registro mai realizzato in Italia: il Registro Asma, nato dalla proficua collaborazione di AIPO e AAIITO (Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri). Il registro, messo a disposizione della comunità scientifica e regolatoria nazionale, si pone come obiettivo quello di raccogliere dati di *real-life* relativi a pazienti affetti da asma, al fine di valutare e approfondire le peculiarità epidemiologiche, cliniche, terapeutiche e sociali di questa patologia, nonché di analizzarne i fenotipi. Il registro, allo stato attuale, raccoglie oltre 80 centri pneumologici con uno specifico *expertise* per la cura e la diagnosi dell'asma.

Survey e indagini epidemiologiche

Il CS è delegato al coordinamento delle *survey* e/o indagini promosse da AIPO e dai suoi Gruppi di Studio,

i cui risultati sono pubblicati su <http://www.aiponet.it/centro-studi-aipo/survey-aipo.html>.

Il Centro Studi è delegato al coordinamento delle *survey* e indagini promosse da AIPO e dai suoi Gruppi di Studio.

Numerose sono state le indagini condotte negli ultimi anni, di particolare rilievo ricordiamo il "Censimento Nazionale UUOO di Pneumologia", condotto nel corso del 2012 con l'obiettivo di rendere pubblica la fotografia della Pneumologia Italiana in merito alla struttura, organizzazione e attività svolte all'interno dei singoli Centri a livello Nazionale e Regionale²⁰.

Un'altra importante *survey* è quella sul trapianto polmonare, realizzata nel 2013 in collaborazione del Gruppo di Studio "Trapianto e problematiche chirurgiche", con l'obiettivo di far luce su questa fondamentale procedura in Italia²¹.

Nel 2015 è stato realizzato il Censimento Nazionale dei Centri DRS (Disturbi Respiratori del Sonno), condotto a livello nazionale presso tutte le Unità Operative ospedaliere e territoriali, al fine di rilevare in modo capillare il reale numero dei Centri Pneumologici che si occupano di DRS e la capacità della Pneumologia Italiana di offerta diagnostica, terapeutica e di *follow-up* per la gestione dei DRS.

Inoltre, si è appena conclusa la *survey* MYCONOS, indagine retrospettiva (relativa agli ultimi 12 mesi) rivolta ai Centri Pneumologici italiani, con la finalità di "fotografare" la realtà clinica, epidemiologica, microbiologica e terapeutica delle infezioni polmonari da Micobatteri Non Tubercolari (MNT). I risultati di MYCONOS saranno a breve pubblicati.

Infine, il CS-AIPO collabora con le Sezioni Regionali per la realizzazione di progetti "territorio-specifici". Tra le attività, nell'area del Triveneto (Veneto, Trentino Alto Adige e Friuli Venezia Giulia), si è recentemente concluso il progetto RENOIR "Gestione del paziente respiratorio nelle Pneumologie del Triveneto", che ha permesso di confrontare le diverse realtà nella presa in carico del paziente con BPCO, sia a livello ambulatoriale che in regime di ricovero, nell'ottica di implementare le conoscenze sulla condizione patologica ed uniformare gli approcci diagnostico-terapeutici. Conseguentemente, è stato poi avviato il programma ASSIST, che attraverso il campionamento di *item* specifici intende: valutare l'applicazione delle Linee Guida e PDTA nei centri partecipanti, analizzare l'applicazione delle prove di funzionalità respiratoria nella diagnosi di BPCO, verificare il grado di aderenza alla terapia nel territorio considerato, ma soprattutto comprendere, attraverso un semplice questionario, le motivazioni delle scelte diagnostiche e terapeutiche degli specialisti pneumologi per i pazienti con BPCO.

Nuovi progetti scientifici sono in fase di strutturazione, grazie alle idee che i Gruppi di Studio AIPO propongono e proporranno al CS per la loro valutazione e realizzazione.

Dalla sua nascita, il Centro Studi e le sue attività di ricerca, realizzate in regime *no-profit* secondo il Decreto Ministeriale del 17/12/2004, sono state rese possibili anche grazie al sostegno incondizionato di: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Insmed, Menarini, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva, cui va il nostro riconoscimento.

Bibliografia

- ¹ Cartesio. *Discorso sul metodo*. Milano: Oscar Mondadori 1993.
- ² Kant I. *Critica della ragion Pura*. Milano: Adelphi 1995.
- ³ Neri M, Melani AS, Miorelli AM, et al. *Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: a Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA)*. *Respir Med* 2006;100:795-806.
- ⁴ Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. *Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control*. *Respir Med* 2011;105:930-8.
- ⁵ Marchese S, Corrado A, Scala R, et al. *Tracheostomy in patients with long-term mechanical ventilation: a survey*. *Respir Med* 2010;104:749-53.
- ⁶ Corrado A, Rossi A. *How far is real life from COPD therapy guidelines. An Italian Observational study*. *Respir Med* 2012;106:989-97.
- ⁷ Rossi A, Guerriero M, Corrado A. *Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbations*. *Respir Res* 2014;15:77.
- ⁸ Corrado A, Renda T, Polese G, Rossi A, on behalf of SERENA/AIPO Study Group. *Assessment of asthma control: the SERENA study*. *Respir Med* 2013;107:1659-66.
- ⁹ Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, et al. *Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial*. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:166-74.
- ¹⁰ Corrado A, Renda T, Guardamagna M, et al. *Registro Italiano insufficienza respiratoria: dati preliminari sull'ossigenoterapia domiciliare*. *Rass Patol App Respir* 2015;30:281-8.
- ¹¹ ERS website. <http://www.ers-education.org/events/international-congress/munich-2014.aspx?idParent=132670>
- ¹² Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, et al. *Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GLSSI-HF trial*. *Pulmon Pharmac Therap* 2017;10.1016/j.pupt.2017.03.001.
- ¹³ Rossi A, Aisanov ZR, Avdeev S, et al. *Mechanisms, assessment, and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD*. *Respir Med* 2015;109:785-802.
- ¹⁴ Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research. A consensus document from six Scientific Societies*. *Int J COPD* 2017. In press.
- ¹⁵ Suissa S, Rossi A. *Weaning of inhaled corticosteroids in COPD: the evidence*. *Eur Respir J* 2015;46:1-4.
- ¹⁶ ERS website. <http://www.ers-education.org/events/international-congress/amsterdam-2015.aspx?idParent=144621>.
- ¹⁷ Canepa M, Temporalì PL, Rossi A, et al. *Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure. Data from the GLSSI-Heart Failure Trial*. *Cardiology* 2017;136:128-37.
- ¹⁸ Carrozzi L, Falcone F, Carreras G, et al. *Life gain in Italian smokers who quit*. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:2395-406.
- ¹⁹ ERS website. <http://www.ers-education.org/events/international-congress/london-2016.aspx?idParent=151822>
- ²⁰ Nutini S, De Michele F, Corrado A. *Il censimento nazionale AIPO per una corretta programmazione della pneumologia*. *Rass Patol App Respir* 2014;29:311-7.
- ²¹ Baldi S, Solidoro P. *La Survey sul trapianto polmonare: un'analisi dei dati e un commento*. *Rass Patol App Respir* 2016;31:59-62.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

