

tore intelligente e gli impone di evitare lo *slang* e i doppi sensi.

Anche il suo modo di comunicare per corrispondenza aveva una caratteristica. A parte le lettere ufficiali, impeccabili anche perché in genere fatte rivedere alla pignolissima dottoressa inglese che frequentava l'Istituto (ce n'era sempre una di turno, a Napoli o a Parma) tutte quelle informali erano volutamente non-anglosassoni. Nel senso, ad esempio, che non finivano mai con un semplice "Your Sincerely" o "Sincerely Yours", a seconda che fossero dirette oltremarica o oltreatlantico, o con il doveroso "Looking forward to seeing you ...". Erano invece volutamente personalizzate nel ricordo dell'ultimo incontro e nell'attesa del prossimo, evitando accuratamente l'uso di quanto di idiomático e convenzionale potesse essere usato.

E queste frasi erano rigorosamente scritte a mano, con penna a inchiostro, alla fine di un foglio impeccabilmente dattiloscritto.

Da più di vent'anni, cioè dalla sua andata fuori ruolo, Antonio Blasi non frequentava più i Congressi dell'ACCP. Eppure sino all'anno scorso mi sono sentito chiedere, in tutto il mondo, da chi lo conosceva, notizie di lui. E ho sentito ricordarlo sempre con simpatia, stima, affetto, ammirazione, cordialità. Non ne sono mai rimasto sorpreso.

*Dario Olivieri, MD, FCCP
Past Regent ACCP Capitolo Italiano
Parma*

Il Prof. Dario Olivieri è Direttore dell'Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi, Parma
Corrispondenza: Clinica Pneumologica, Padiglione Rasori, Az. Osp., Viale G. Rasori, 10, 43100 Parma, Tel. 0521 290577, Fax 0521 292615, e-mail: olivieri@unitr.it

I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono l'opzione di prima scelta nel trattamento della BPCO in fase di stabilità clinica

Una notevole mole di dati già pubblicati supporta il ruolo dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione nel trattamento della BPCO in fase di stabilità clinica.¹⁻⁵ Questi agenti possono non solo indurre una prolungata broncodilatazione, ma anche traslare quest'azione in altre misure d'esito clinico che si correlano con la qualità della vita del paziente quali la gravità della dispnea, la tolleranza allo sforzo fisico e le riacutizzazioni.⁶ Sia formoterolo sia salmeterolo sono più efficaci di ipratropio.^{1,3,4}

Quando una monoterapia ottimale risulta insufficiente, può essere utile un trattamento che combini un β_2 -agonista con un agente antimuscarinico.⁷ Ancora una volta, vi è documentazione che i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione possano rappresentare l'opzione più efficace per il trattamento combinato con ipratropio.⁸

A causa di queste evidenze, le recenti linee guida GOLD stabiliscono che i broncodilatatori a lunga durata d'azione sono più convenienti dei broncodilatatori a breve durata d'azione nella gestione sintomatica di tutti gli stadi della BPCO.⁹ Va sottolineato che le linee guida GOLD non menzionano specificamente i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, ma raccomandano unicamente l'uso dei broncodilatatori a lunga durata d'azione. È verosimile che tale tipo di scelta derivi dal fatto che in questi ultimi pochi anni vi è stato un interesse reale nello sviluppare nuovi farmaci antimuscarinici che, contrariamente agli agenti tradizionali, potessero anche essere broncodilatatori a lunga durata d'azione.¹⁰

Tiotropio è un nuovo agente antimuscarinico a lunga durata d'azione indicato per il trattamento di mantenimento della BPCO. La prolungata durata dell'effetto broncodilatante è probabilmente dovuta alla sua dissociazione molto lenta dai recettori muscarinici M1 e M3, il che dimostra la sua selettività cinetica per un sottotipo di recettore.¹¹ Insolitamente per un nuovo farmaco, è già disponibile una considerevole mole di dati pubblicati sull'utilizzo di questo farmaco nel lungo termine e sul confronto con le terapie esistenti.¹²⁻¹⁶ In studi che hanno messo a confronto sia ipratropio¹⁴ sia salmeterolo¹⁶ con tiotropio, la nuova terapia è risultata superiore a ciascuno di questi farmaci ormai consolidati in terapia. Ciononostante, noi non sappiamo come esso si confronti con l'agente antimuscarinico oxitropio, che richiede una minor numero di dosi quotidiane rispetto ad ipratropio.

Dati derivati da studi della durata di un anno hanno suggerito che tiotropio possa ridurre l'entità del declino del FEV₁ nel tempo rispetto a placebo¹⁵ o ipratropio.¹⁴ Questo è un riscontro interessante perché nessun singolo broncodilatatore si è dimostrato capace di influenzare il declino della funzione polmonare e il progredire di questa malattia disabilitante. Nondimeno, recentemente è stato documentato che anche un trattamento regolare della durata di un anno con una combinazione fissa di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un corticosteroide per via inalatoria può ridurre l'entità del declino nel tempo del FEV₁ rispetto a ciascun singolo componente assunto da solo.^{17,18} Ovviamente, la reale influenza di queste terapie sul declino della funzione polmonare sarà stabilita da studi clinici di più lunga durata.

Tutte queste eccitanti scoperte e la possibilità di usare nuove interessanti terapie stanno spingendo la comunità scientifica a considerare il trattamento di BPCO con più interesse.

In questo numero di CHEST (vedi pagina 80),

Tashkin e Cooper evidenziano elegantemente il ruolo dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nella gestione della BPCO in fase di stabilità clinica e propongono un algoritmo per il trattamento di tale affezione. Noi conveniamo che un algoritmo che possa aiutare i medici nella loro scelta terapeutica sia necessario perché le raccomandazioni delle linee guida GOLD sono troppo scarse. Tuttavia, noi riteniamo che l'attuale livello di conoscenze non supporti le proposte di Tashkin e Cooper. È nostro convincimento che quest'algoritmo sia prematuro a causa della mancanza di diverse fondamentali informazioni.

Usando il metodo tradizionale di integrare gli studi esaminati, Tashkin e Cooper offrono una dissertazione narrativa sui risultati delle ricerche cliniche già pubblicate. Questo metodo è il processo di sintetizzare le principali risultanze e di cercare le differenze fra di esse in maniera descrittiva piuttosto che statistica, ed è alquanto difficile, con tale metodica, capire quale sia il reale effetto di un intervento terapeutico.¹⁹ Noi riconosciamo che una meta-analisi formale dei diversi studi clinici con i broncodilatatori a lunga durata d'azione è impossibile a causa delle sostanziali differenze esistenti fra gli studi pubblicati relativamente a dimensione dei campioni, grandezza dell'effetto, disegno dello studio, tipo di pazienti arruolati, indicatori primari di efficacia (ad esempio, riacutizzazioni e tolleranza allo sforzo fisico) e durata della terapia. Nondimeno, gli Autori citano un poderoso numero di studi sull'argomento, senza che due studi siano realmente uguali. In tali circostanze, è difficile determinare se le differenze tra gli esiti degli studi siano dovuti al caso, all'inadeguatezza dei metodi dello studio, o a differenze sistematiche nelle caratteristiche degli studi stessi.

Lo studio di Donohue e collaboratori¹⁶ è stato disegnato specificamente per esaminare le potenziali differenze tra tiotropio e salmeterolo. Esso è la prima prova che indichi in maniera sostanziale una maggiore efficacia di tiotropio rispetto ad un β_2 -agonista a lunga durata d'azione, sebbene dimostri anche la mancanza di differenze significative tra i due broncodilatatori nell'incidenza di riacutizzazioni o nell'uso di salbutamolo al bisogno. Recentemente, Brusasco e collaboratori²⁰ hanno condotto uno studio teso a registrare le riacutizzazioni e l'uso di risorse sanitarie in pazienti con BPCO durante 6 mesi di trattamento con tiotropio, salmeterolo o placebo. Le riacutizzazioni di BPCO e l'uso di risorse sanitarie sono state influenzate positivamente dal trattamento quotidiano con tiotropio, mentre, con l'eccezione del numero di giorni di ospedalizzazione associati con tutte le cause, salmeterolo assunto due volte al giorno non ha indotto modifiche statisticamente significative rispetto al placebo. Questi studi sembrano indicare una maggiore efficacia di tiotropio rispetto ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione. Comunque, mancano ancora studi pubblicati su riviste che prevedano processi di revisione che abbiano

comparato tiotropio e formoterolo. Il differente profilo farmacodinamico di formoterolo rispetto a salmeterolo potrebbe indurre un tipo differente di effetto broncolitico, soprattutto se si considerino l'insorgenza d'azione e la broncodilazione massima. Ciò potrebbe non solo condurre ad una conclusione diversa da quella a cui si è giunti quando salmeterolo è stato comparato a tiotropio, ma anche influenzare l'aderenza dei pazienti al trattamento.²¹

Inoltre, non vi è documentazione in letteratura che un'associazione di tiotropio e un β_2 -agonista a breve durata d'azione usato al bisogno sia più efficace di salmeterolo o formoterolo più un agente anticolinergico o un β_2 -agonista a breve durata d'azione usato nuovamente al bisogno, in pazienti con BPCO allo stadio IIA secondo la stratificazione di gravità delle linee guida GOLD.⁹ In ogni caso, a prescindere da ogni altra considerazione, oxitropio è l'agente antimuscarinico a breve durata d'azione più adatto di ipratropio quale farmaco al bisogno.²² Di conseguenza, un algoritmo internazionale esaustivo dovrebbe includere anche questo farmaco.

Recentemente, lo European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)²³ ha dato parere favorevole all'uso di una combinazione fissa di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un corticosteroide inalatorio per gli stadi di gravità IIB e III. Malgrado ciò, Tashkin e Cooper apparentemente non considerano importante questo parere. Infatti, essi suggeriscono per lo stadio IIB soltanto l'uso di tiotropio più salmeterolo o formoterolo. Purtroppo, non vi è alcun'evidenza che tiotropio sia migliore della combinazione da loro suggerita. Infatti, stiamo ancora aspettando la pubblicazione di un'evidenza che possa provare che l'uso della combinazione di tiotropio e un β_2 -agonista a lunga durata d'azione sia realmente più efficace dei singoli farmaci da soli, anche se dobbiamo ammettere che questo è quanto ci si attende. Inoltre, non sappiamo se la scelta dello specifico β_2 -agonista a lunga durata d'azione sia senza importanza. In effetti, le caratteristiche di formoterolo consentono di ipotizzare una più rapida insorgenza d'azione della combinazione rispetto a tiotropio da solo, mentre l'aggiunta di salmeterolo potrebbe permettere la contemporanea somministrazione dei due farmaci una sola volta al giorno, il che potrebbe semplificare la terapia. In ogni caso, non vi è alcuna documentazione del fatto che la combinazione di due broncodilatatori a lunga durata d'azione sia più attiva di una combinazione di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un corticosteroide inalatorio o, persino, di tiotropio più un corticosteroide inalatorio. È deplorabile che, benché il tiotropio stia entrando o sia entrato nel mercato farmaceutico con un'ampia e solida documentazione sulla sua efficacia nella BPCO in fase di stabilità clinica, l'interessante confronto fra tiotropio e la combinazione di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un corticosteroide per via inalatoria non sia stato ancora effettuato.

Noi stiamo anche aspettando di sapere se il reale impatto, se mai esista, di un intervento precoce con un corticosteroide inalatorio (eventualmente associato con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione o con tiotropio) nei pazienti agli stadi I e IIA. Questo è un questione estremamente importante giacché il Lung Health Study ha documentato che l'uso regolare di ipratropio non ha influenzato il declino del FEV₁ nel lungo termine persino nei pazienti con ostruzione bronchiale lieve.²⁴

Ovviamente, tutte queste considerazioni hanno un supporto scientifico, ma in questi ultimi anni l'attenzione per l'aspetto economico sta diventando ancora più importante, almeno per molte Autorità Sanitarie in tutto il mondo. Considerando il costo di tiotropio, si potrebbe pensare che un trattamento con questo farmaco dovrebbe essere riservato solo ai pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'ottimizzazione della terapia con ipratropio o un β_2 -agonista a lunga durata d'azione. Noi non riteniamo che quest'approccio possa essere considerato corretto perché il prezzo dei farmaci è solo una parte del costo totale della gestione della BPCO. In effetti, il costo di ciascuna singola ospedalizzazione è più alto e vi è documentazione del fatto che tiotropio riduce il numero di ammissioni in ospedale.^{14,20} Questo nostro punto di vista può essere traslato anche all'uso regolare di combinazioni fisse con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione e un corticosteroide inalatorio nei pazienti con BPCO.

In conclusione, noi riteniamo che in generale la comprensione del trattamento della BPCO stia ancora nella sua infanzia e che solo ampi studi di lunga durata, che vorranno esplorare tutti i punti che attendono ancora una risposta, permetteranno di formulare un algoritmo per il trattamento della BPCO in fase di stabilità clinica che sia realmente esaustivo. Al momento, la comunità scientifica può solo affermare che i broncodilatatori a lunga durata d'azione sono l'opzione di prima scelta per il trattamento della BPCO in fase di stabilità clinica. Ovviamente, l'introduzione nel mercato di nuovi farmaci efficaci, qual è tiotropio, aumenterà la nostra capacità di trattare una patologia che è stata considerata per troppi anni in maniera nichilista.

Mario Cazzola, MD, FCCP
 Maria Gabriella Matera, MD, PhD
 Napoli

(CHEST 2004; 125:9-11)

Il Dr. Cazzola è Dirigente Medico di Pneumologia e Allergologia, Dipartimento di Pneumologia, Ospedale A. Cardarelli, Napoli, Italia. La Dr. Matera è Ricercatore, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Unità di Farmacologia, Seconda Università, Napoli, Italia
 Conflitti d'interesse: Il Dr. Cazzola ha ricevuto onorari per relazioni a congressi e per consulenze e/o supporto finanziario per partecipare a congressi da Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, GSK, Menarini Farmaceutici, Novartis e Pfizer; la Dr. Matera ha ricevuto supporto finanziario per partecipare a congressi da AstraZeneca e GSK.

Corrispondenza: Dr. Mario Cazzola, FCCP, Ospedale A. Cardarelli, Dipartimento di Pneumologia, Unità Complessa di Pneumologia e Allergologia, Via del Parco Margherita 24, 80121 Napoli, Italia, Tel. +39 081 7473334, Fax +39 081 404188, e-mail: mcazzola@qubisoft.it

BIBLIOGRAFIA

- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65
- Cazzola M, Donner CF. Long-acting β_2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2000;60:307-20
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69
- Mahler DA. The effect of inhaled β_2 -agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S298-303
- Cazzola M, Spina D, Matera MG. The use of bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10:129-44
- D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347-56
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76
- Cazzola M, Centanni S, Donner CF. Anticholinergic agents. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:381-92
- Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000;117:635-65
- Panning CA, De Bisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2003;23:183-9
- Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-1142
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during one year's treatment with tiotropium. *Eur Resp J* 2002;19:209-216
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 2002;19:217-224
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122:47-55
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56

- 19 Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ* 2003;326:756-8
- 20 Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404
- 21 Friedman M, Della Cioppa G, Kottakis J. Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002;22:1129-39
- 22 Cazzola M, Di Perna F, Centanni S, et al. Acute effect of pre-treatment with single conventional dose of salmeterol on dose-response curve to oxitropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:1083-6
- 23 Press release, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/029403en.pdf>. Accesso 1 Dicembre 2003
- 24 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505

Trattamento del deperimento muscolare nella BPCO

È da tempo acquisito nella pratica clinica come pazienti, affetti da malattie respiratorie croniche e da BPCO in particolare, possano andare incontro ad un progressivo deperimento muscolare e a conseguente riduzione della capacità di esercizio fisico. Non mancano del resto le evidenze in letteratura che dimostrano come in questi pazienti la limitazione all'esercizio fisico non possa essere spiegata esclusivamente dal danno ventilatorio, ma anche da una concomitante disfunzione muscolare. Tuttavia la rilevanza del deperimento muscolare nella BPCO e le sue possibili implicazioni terapeutiche sono state a lungo sottovalutate. Recentemente si è avuto però un rinnovato interesse a questa problematica, in seguito anche al fatto che ricerche cliniche hanno dimostrato come il deperimento muscolare, indipendentemente dal dato funzionale, abbia un impatto negativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza stessa dei pazienti.¹ D'altra parte la compromissione dei muscoli scheletrici, sia sul piano morfologico che funzionale, nelle malattie respiratorie croniche dà a queste affezioni una nuova dimensione ed apre nuove strategie terapeutiche.

Le informazioni disponibili suggeriscono come una condizione di deperimento muscolare sia presente in una larga parte dei soggetti affetti da BPCO, anche se la sua prevalenza può essere solo approssimata dal momento che le tecniche, che misurano la massa muscolare, non sono di semplice applicazione. In ogni caso, calo ponderale e scarso stato nutrizionale sono riportati nel 25% circa dei pazienti con BPCO² con maggior incidenza tra quelli con predominante enfisema. Inoltre i muscoli dei pazienti affetti da BPCO sono compromessi non solo sul piano

morfologico, ma anche su quello funzionale. In particolare in questi pazienti è stata dimostrata, rispetto a soggetti di controllo, come ci sia un'umentata proporzione di fibrocellule muscolari di tipo II³ e come sul piano metabolico le fibrocellule muscolari abbiano una più bassa capacità degli enzimi ossidativi.⁴ Una debolezza dei muscoli scheletrici è comune nei pazienti BPCO ed è soprattutto a carico degli arti inferiori, mentre sembra risparmiare gli arti superiori.⁵ Se i dati sulla forza sono univoci, quelli attualmente pubblicati sulla resistenza muscolare sono contraddittori: accanto a risultati di ridotta resistenza⁶ non mancano quelli di normalità.⁷ Differenze nei criteri di selezione dei pazienti e nella scelta delle tecniche usate possono spiegare tale disparità di risultati.

Le alterazioni muscolari sia strutturali che funzionali sono state ricondotte allo stato cronico di malattia respiratoria. In particolare l'ipossiemia,⁸ l'ipercapnia,⁹ l'inattività fisica,¹⁰ l'infiammazione cronica¹¹ e l'inadeguata nutrizione¹² sono aspetti che caratterizzano la BPCO e che possono spiegare la concomitante disfunzione muscolare, in quanto sono tutte condizioni che rendono i tessuti muscolari più vulnerabili allo stress ossidativo. Condizioni di comorbidità come l'insufficienza cardiaca,¹³ l'invecchiamento¹⁴ e l'assunzione di steroidi¹⁵ sono infine altri fattori che possono aggravare o indurre una vera e propria condizione di miopatia.

Il deperimento muscolare può peggiorare la dispnea da sforzo in pazienti con BPCO, innescando un circolo vizioso. Il danno ventilatorio causa infatti dispnea da sforzo, che a sua volta limita l'attività fisica di questi pazienti. L'aumento della sedentarietà induce del resto una riduzione della massa muscolare, che porta i pazienti ad essere dispnoici per carichi lavorativi sempre meno elevati. Per questi pazienti, accanto al trattamento dell'affezione polmonare, si pone la necessità di una terapia del danno muscolare. Innanzitutto, un programma di riabilitazione respiratoria con esercizi di allenamento muscolare è considerato sufficiente ad influenzare positivamente lo stato muscolare di pazienti affetti da BPCO e la loro percezione della dispnea.¹⁶ L'ossigenoterapia, laddove indicata, può inoltre migliorare la capacità ossidativa muscolare,¹⁷ come l'incremento ponderale (> 2 kg in 8 settimane) in seguito ad adeguato supporto dietetico migliora la sopravvivenza di pazienti defedati.¹ L'ormone della crescita,¹⁸ così come gli steroidi anabolizzanti¹⁹ si sono dimostrati infine efficaci nell'incrementare le masse muscolari in pazienti BPCO.

Tuttavia, per questi interventi farmacologici, non è stato finora dimostrato che all'aumento ponderale corrisponda poi un miglioramento della funzione muscolare, in termini sia di forza che di resistenza, né di questi farmaci è stato ben definito il dosaggio che garantisca il miglior rapporto rischio-beneficio. Nel presente numero dell'edizione italiana di CHEST