



## **Basta con gli studi di equivalenza fra antibiotici per le riacutizzazioni della BPCO**

Il trattamento antibiotico delle riacutizzazioni della bronchite cronica o della BPCO è argomento dibattuto da molti anni. Le ragioni principali di ciò sono le difficoltà nel definire le riacutizzazioni e nel dimostrare la loro eziologia batterica. Inoltre, nelle sperimentazioni di antibiotici, l'inclusione di pazienti con bronchite cronica semplice, cioè senza ostruzione al flusso aereo, in cui le riacutizzazioni sono spesso una malattia autolimitante, ha impedito la dimostrazione del potenziale beneficio della terapia antibiotica. Negli ultimi anni alcuni studi di importanza fondamentale hanno dimostrato le correlazioni fra riacutizzazione e aumento della quota batterica,<sup>1,2</sup> l'acquisizione di nuovi ceppi batterici<sup>3</sup> e l'incremento della infiammazione bronchiale indotta dai batteri,<sup>4</sup> fornendo il supporto per l'eziologia batterica di alcune o della maggior parte delle riacutizzazioni della BPCO. Inoltre, la persistenza dei batteri dopo il trattamento della riacutizzazione (colonizzazione batterica residua) influenza la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni successive.<sup>5</sup> Sulla base di questi reperti è ragionevole presumere che un antibiotico che determina una più rapida e completa eradicazione in vitro, come la moxifloxacina ed altri fluorochinoloni, produrrà migliori risultati clinici in confronto ad altri antibiotici meno attivi.<sup>6</sup> Comunque, la maggior parte degli studi clinici di antibiotici hanno confrontato nuovi farmaci con la terapia standard in pazienti con riacutizzazioni che, nella maggioranza dei casi, non avrebbero avuto affatto necessità di antibiotico nella comune realtà clinica. Questi studi sono stati disegnati per soddisfare i criteri richiesti dalle istituzioni legislative ed essi abitualmente includono pazienti di età pari a 18 anni e una significativa quota di persone che non hanno mai fumato.<sup>7</sup> Il quesito che si pone è: quale tipo di "bronchite cronica" o "BPCO" hanno questi soggetti? Uno studio<sup>8</sup> ha chiaramente dimostrato che gli antibiotici non sono meglio del placebo in questi casi e ovviamente non vengono riscontrate differenze di efficacia tra diversi antibiotici in un

disegno clinico come questo. In studi ben disegnati, tuttavia, è chiaramente dimostrata la superiorità degli antibiotici rispetto al placebo, sia nei pazienti ambulatoriali<sup>9</sup> che in quelli più gravi.<sup>10</sup>

Infatti lo scopo degli studi di antibiotici nelle riacutizzazioni è di dimostrare che un nuovo antibiotico è "efficace almeno come" la terapia standard. Il disegno di questi studi si basa sui seguenti aspetti. Primo, le riacutizzazioni sono considerate simili alle polmoniti; l'equazione è semplice: si suppone vi sia un batterio, viene prescritto un antibiotico ed i risultati sono valutati e confrontati dopo 7-10 giorni di terapia. Ma la BPCO è una malattia cronica, caratterizzata da sintomi persistenti, da possibile colonizzazione batterica e da episodi ricorrenti di riacutizzazione, il che la rende molto diversa dalla polmonite. Secondo, l'infezione batterica e la necessità di terapia antibiotica sono determinate dalla sola presenza di una riacutizzazione di tipo 1, cioè con i tre sintomi cardinali descritti da Anthonisen et al.<sup>11</sup> Bisogna tenere in mente che i pazienti in quello studio avevano una BPCO di gravità da moderata a severa, con un valore medio di FEV<sub>1</sub> solo del 33% del predetto. Perciò i loro risultati non sono stati mai validati, e non possono essere applicati, per pazienti con bronchite cronica e funzione polmonare normale o quasi, anche se essi presentano una riacutizzazione di tipo 1. Inoltre, l'eterogeneità della popolazione arruolata negli studi è molto alta, includendo pazienti con diversi livelli di gravità della malattia polmonare di base, e alcuni studi comprendono anche pazienti con riacutizzazioni di tipo 2 o 3, che probabilmente non traggono beneficio dagli antibiotici.

Gli studi attuali possono essere richiesti dalle compagnie farmaceutiche per lanciare i loro nuovi antibiotici, ma offrono, se vi sono, informazioni di utilità limitata per il clinico. Infatti, se un nuovo antibiotico è solo "almeno efficace quanto" la terapia standard, perché dovremmo cambiare le nostre abitudini prescrittive? Alcune linee guida sul trattamento delle riacutizzazioni della BPCO stabiliscono che i nuovi costosi tipi di antibiotici recentemente introdotti sono in genere non appropriati.<sup>12</sup> Fortunatamente altre linee guida riconoscono l'evidenza che il fallimento della terapia è più frequente in alcune ben definite popolazioni a rischio<sup>13,14</sup> e

# CHEST



# 2004



**CALL FOR ABSTRACTS • DEADLINE MAY 7, 2004**

**CHEST 2004 • October 23-28, 2004 • Seattle, Washington**  
For more details about CHEST 2004 and abstract submissions, visit [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org).

AMERICAN COLLEGE OF  
**CHEST**  
PHYSICIANS

quindi stratificano i pazienti, e di conseguenza le terapie, raccomandando l'uso dei nuovi agenti più potenti, come i fluorochinoloni di nuova generazione, in quei pazienti che presentano un maggior rischio di recidiva.<sup>15</sup> Vi è comunque urgente necessità di studi che dimostrino chiaramente i vantaggi degli ultimi, più potenti antibiotici in confronto alla terapia standard per ridurre l'elevata quota di recidive nel trattamento ambulatoriale delle riacutizzazioni della BPCO. È chiaro che questi studi dovrebbero incentrarsi sui pazienti con la maggiore probabilità di riacutizzazione infettiva batterica e con fattori di rischio per recidiva. Una combinazione delle caratteristiche di base della malattia<sup>16</sup> e di quelle della riacutizzazione, cioè la riacutizzazione di tipo 1 o la purulenza dell'escreato,<sup>17</sup> individuerà una popolazione che con maggiore probabilità svilupperà una infezione batterica e andrà incontro a recidiva. Questa popolazione può servire per dimostrare i vantaggi di nuovi, più potenti antibiotici, se essi realmente esistono. Chiaramente dovrebbero essere evitate e non accettate dalle istituzioni regolatorie le sperimentazioni di antibiotici che includono pazienti con età inferiore a 40 anni, non fumatori, e/o i soggetti con bronchite cronica non ostruttiva. Inoltre, per le caratteristiche della malattia, nuovi parametri di risultato di importanza clinica dovrebbero essere introdotti nelle sperimentazioni, quali, fra gli altri, la necessità di antibiotici aggiuntivi, il periodo di tempo libero da riacutizzazioni,<sup>18</sup> la qualità della vita correlata alla salute<sup>19</sup> e l'analisi economica.<sup>20</sup>

Lo studio pubblicato in questo numero di CHEST (vedi pagina 20) ha alcuni meriti e potenziali errori che meritano particolare considerazione. Al contrario di studi precedenti questa indagine offre alcuni esempi di come dovrebbero essere condotti gli studi di antibiotici nelle riacutizzazioni. Benché lo scopo principale dello studio fosse ancora di dimostrare l'equivalenza, altre nuove variabili di risultato erano rappresentate dalla necessità di ripetuti cicli di antibiotici per la riacutizzazione come indice surrogato di recidiva, e il periodo di tempo libero da riacutizzazioni in un follow-up di 9 mesi. Di fatto i pazienti che ricevevano moxifloxacina presentavano un periodo di tempo libero da riacutizzazioni significativamente più lungo e la necessità di terapia antibiotica aggiuntiva era significativamente ridotta rispetto ai regimi antibiotici di confronto.

Un altro studio, quello dei risultati a lungo termine della gemifloxacina nelle riacutizzazioni della bronchite (GLOBE), ha dimostrato che l'uso di gemifloxacina rispetto a quello di claritromicina prolungava il tempo libero da riacutizzazioni, indicando che i chinoloni sono utili per questo importante obiettivo.<sup>6</sup> Senza dubbio, il tempo libero da riacutizzazioni è di estrema importanza, poiché la frequenza delle riacutizzazioni è risultata associata ad un più

rapido declino della funzione respiratoria,<sup>21</sup> ad aumento dei costi<sup>22</sup> e ad alterazione della qualità di vita.<sup>23</sup> Un altro aspetto positivo del presente studio è che la popolazione è molto bene caratterizzata. Contrariamente alla maggior parte degli studi precedenti, tutti i pazienti dovevano avere un tracciato spirometrico con misura dei volumi forzati e FEV<sub>1</sub> < 85% del predetto per essere inclusi nello studio. Altri criteri di inclusione erano l'età maggiore di 45 anni, un consumo cumulativo di sigarette di almeno 20 pacchetti-anno e più di due episodi di riacutizzazione nell'anno precedente. Inoltre, quando i pazienti accusavano riacutizzazioni, solo quelle di tipo 1 erano prese in considerazione per l'inserimento nello studio.

I pazienti arruolati per lo studio erano stratificati in base a variabili chiave come la somministrazione di steroidi (sia prima della randomizzazione che durante la riacutizzazione). Gli steroidi prima o durante la riacutizzazione modulano la risposta infiammatoria locale e sistemica e possono rappresentare un fattore confondente nella valutazione dell'efficacia degli antibiotici per le riacutizzazioni. Infatti lo studio ha dimostrato che sia la cura clinica che il successo clinico si ottenevano in una quota significativamente maggiore di pazienti con la moxifloxacina che con il comparatore, quando non veniva somministrato un concomitante trattamento steroideo o non si modificava in alcun modo il trattamento steroideo sistemico.

Vi sono dei potenziali difetti nel disegno dello studio che meritano attenzione. Benché gli autori abbiano dichiarato che i farmaci comparatori (cefuroxime, amoxicillina e claritromicina) sono degli antibiotici somministrati "come terapia standard" nella pratica clinica per le riacutizzazioni, questo può non essere vero per tutti i paesi europei. Infatti le recenti linee guida spagnole sul trattamento antibiotico delle riacutizzazioni della BPCO<sup>24</sup> non hanno incluso alcuno di questi antibiotici come trattamento di prima linea, a motivo delle attuali percentuali di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* e dell'*Haemophilus influenzae* a questi tre antibiotici, il che può applicarsi anche ad altri paesi europei.<sup>25</sup> In aggiunta, gli autori nell'analisi hanno messo insieme i tre farmaci comparatori, che presentano spettro ed attività antimicrobica molto differenti. Dai loro risultati si può concludere che la moxifloxacina è superiore ai tre antibiotici comparatori considerati nel loro complesso, ma non a ciascuno di essi preso singolarmente. Potrebbe essere che la superiorità della moxifloxacina sia dovuta agli scarsi risultati ottenuti con uno solo dei comparatori, che influenza la efficacia media dell'intero gruppo, mentre gli altri due antibiotici producono risultati almeno eguali a quelli della moxifloxacina. Uno studio precedente<sup>26</sup> ha dimostrato che il trattamento

delle riacutizzazioni con amoxicillina risultava in una maggiore percentuale di recidive rispetto a quello con chinoloni, macrolidi o amoxicillina-clavulanato. Sarebbe necessario stratificare i risultati per ciascuno dei comparatori per poter trarre delle conclusioni valide.

Un basso valore di FEV<sub>1</sub> è una importante variabile che è stata riportata come fattore di rischio per microrganismi come *H.influenzae* e i bacilli gram negativi, compreso lo *Pseudomonas*.<sup>16</sup> Sebbene il FEV<sub>1</sub> fosse registrato in tutti i pazienti, i risultati della efficacia clinica e batteriologica non sono stati stratificati in rapporto al valore di FEV<sub>1</sub>. La superiorità della moxifloxacina può essere dovuta ai risultati migliori nella popolazione più grave o possono estendersi anche all'intero spettro di gravità della BPCO. Avere i risultati in sottogruppi di differente gravità sarebbe stato utile per stabilire il ruolo della moxifloxacina nelle linee guida per il trattamento delle riacutizzazioni della BPCO.

In qualche modo la BPCO può essere considerata come una malattia orfana. Infatti la maggior parte dei farmaci (se non tutti) usati nella fase di stabilità della malattia sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento dell'asma. Similmente, la maggior parte delle sperimentazioni volte a dimostrare l'efficacia degli antibiotici nelle riacutizzazioni sono state modellate su quelle delle polmoniti. La ricerca nei settori dell'asma e della polmonite ha ispirato in molti casi i successivi studi nella BPCO. Inoltre raramente è stato usato dai ricercatori un approccio specifico alla malattia che tenga conto delle sue peculiari caratteristiche. A tal riguardo i futuri studi dovrebbero imitare alcuni dei punti di forza del presente studio e migliorare i suoi difetti, selezionando pazienti con un FEV<sub>1</sub> più basso, stratificati in rapporto ad ogni comparatore e alla gravità del deficit funzionale respiratorio di base. Chiaramente, non sono necessari ulteriori studi di equivalenza e, per favore, dimentichiamoci la bronchite cronica perché la vera malattia è la BPCO. Chi si può fidare di una diagnosi basata sui sintomi che un paziente aveva (o diceva di avere) 2 anni prima?

Marc Miravittles, MD  
Antoni Torres, MD, FCCP  
Barcellona, Spagna

(CHEST 2004; 125:811-813)

Il Dott. Miravittles è Senior Researcher e il Dott. Torres è Direttore dell'Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica.

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

Corrispondenza: Antoni Torres, MD, FCCP, Servei de Pneumologia, Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica (IDIBAPS), Hospital Clínic (escalera 12, planta 0), Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain; e-mail: atorres@clinic.ub.es

- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-1320
- 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
- Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465-471
- Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, et al. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000; 15:274-280
- Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57:759-764
- Wilson R, Schentag JJ, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24:639-652
- Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94:18-27
- Evans AT, Husain S, Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1648-1654
- Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:149-155
- Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-2025
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
- British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(Suppl 5):S16-S21
- Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10(Suppl B):3B-32B
- Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Latin American Thoracic Association (ALAT) guidelines for the management of infectious exacerbations of COPD. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:349-357
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-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
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-1645
- Anzueto A, Rizzo JA, Grossman RF. The infection-free interval: its use in evaluating antimicrobial treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1344-1345
- Spencer S, Jones PW, for the GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58:589-593

- 20 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121:1449-1455
- 21 Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-852
- 22 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123:784-791
- 23 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 24 Alvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:81-89
- 25 Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl S1):25-37
- 26 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

## Esposizione all'asbesto e malattie della pleura. Dalla fabbrica all'ambiente generale

L'asbesto, conosciuto nell'antico Egitto come la "roccia magica" e menzionato da Plinio, comprende un gruppo di minerali, silicati idrati-cristallini, tra i quali la forma fibrosa denominata crisotilo, contenuta nelle rocce di serpentino, è la più comune nella crosta terrestre. L'inizio dello sfruttamento di questo minerale per usi industriali e commerciali risale alla fine del XIX secolo con l'estrazione intensiva di crisotilo (asbesto bianco) dalle miniere del Canada e della Russia. Un'altra variante di asbesto piuttosto comune, anch'essa estratta per scopi industriali, è la crocidolite, detta asbesto blu, inizialmente prodotta in Sud Africa ma presente in tutto il mondo, dall'Australia alla Corsica. Agli inizi del XX secolo venne identificato l'asbesto marrone, detto amosite, dal villaggio di Amosa in Sud Africa dove fu scoperto per la prima volta. Meno comuni sono l'antofillite, anch'essa usata commercialmente, la tremolite, l'actinolite e l'erionite presenti a livello ambientale in siti geografici ben determinati della Bulgaria, Repubblica Ceca, Austria, Turchia, Grecia, Cipro, Scandinavia e Russia. Di recente identificazione la

fluoro-edenite, un minerale amfibolico dalle caratteristiche fibrose originato da una crescita idrotermale delle lave dell'Etna.<sup>1</sup>

L'interesse medico per questo minerale risiede nelle sue note capacità di indurre, negli individui esposti per motivi professionali legati all'estrazione e alla lavorazione delle sue fibre, una serie di manifestazioni cliniche del polmone e della pleura. Queste ultime vanno dalle manifestazioni cosiddette "benigne" come versamenti pleurici, placche fibroialine e fibrosi pleurica diffusa, fino al mesotelioma maligno della pleura e di altre cavità viscerali. Dopo la prima segnalazione avvenuta nel 1960,<sup>2</sup> il rapporto causale tra esposizione professionale all'asbesto e mesotelioma è stato confermato da un gran numero di osservazioni scientifiche.<sup>3,4</sup> Gli studi epidemiologici più recenti, relativi alla fine degli anni novanta, hanno dimostrato che la frequenza del mesotelioma e di altre alterazioni pleuriche correlate all'asbesto è più che raddoppiata rispetto ai dati ottenuti 20 anni addietro.<sup>5,6</sup> Queste evidenze hanno progressivamente condotto all'adozione di una serie di misure restrittive sull'estrazione e sull'impiego industriale di questo minerale. I "valori limite", espressi come fibre/volume, relativi alla concentrazione delle fibre di asbesto in ambiente di lavoro, sono stati introdotti dalla legislazione italiana a partire dal 1986. Il vigente decreto legislativo, n° 114 del 17/03/95, ha aggiornato i valori limite di fibre di asbesto aereodisperso a 0,1 mg/m<sup>-3</sup> pari a 2 fibre mL<sup>-1</sup>, sovrapponibili ai limiti esistenti nella legislazione degli Stati Uniti dove il limite massimo di esposizione in ambiente lavorativo è fissato, già dal 1994, a 0,1 fibre per centimetro cubico.

Nell'articolo di Cugell e Kamp, contenuto in questo numero di CHEST (vedi pagina 54), vengono trattati in dettaglio i rapporti tra l'esposizione professionale alle fibre di asbesto e le malattie della pleura. Molto spazio viene dedicato alle placche pleuriche scleroialine. Queste lesioni anatomiche della pleura parietale si presentano come aree di opacità distinte, irregolari, di fibrosi tissutale e sono spesso un riscontro occasionale alla radiografia del torace. I corpi d'asbesto non si riscontrano generalmente nel tessuto della placca. A parte le considerazioni anatomiche e funzionali contenute nell'articolo di Cugell e Kamp, rimane da approfondire il problema del rapporto esistente tra placche pleuriche e mesotelioma o altre neoplasie polmonari. Un recente articolo di Galani e coll.<sup>7</sup> sugli abitanti della tristemente famosa zona di Metsovo in Grecia, utilizzando la conta linfocitaria nel BAL, propone l'identificazione di due sottogruppi di pazienti. I pazienti con placche pleuriche che presentano un eccesso di linfociti sembrano presentare una sorta di "protezione" contro lo sviluppo di mesotelioma.