

L'effetto dell'intervento sul fumo di sigaretta e di un broncodilatatore inalatorio sulla reattività delle vie aeree nella BPCO*

Il Lung Health Study

Robert A. Wise, MD, FCCP; Richard E. Kanner, MD, FCCP;
Paula Lindgren, MS; John E. Connett, PhD; Murray D. Altose, MD, FCCP;
Paul L. Enright, MD; and Donald P. Tashkin, MD, FCCP; per il gruppo di ricerca
del Lung Health Study†

Introduzione: Il Lung Health Study (LHS), uno studio clinico prospettico, randomizzato della durata di 5 anni, ha studiato l'effetto sul fumo di sigaretta e della terapia con broncodilatatori anticolinergici di tipo inalatorio sul FEV₁ in soggetti partecipanti di età compresa tra 35 e 60 anni affetti da BPCO di grado moderato. I soggetti inclusi nello studio sono stati randomizzati in tre gruppi con le seguenti caratteristiche: terapia ordinaria, cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta e terapia con ipratropio bromuro per via inalatoria, cessazione dell'abitudine al fumo e inalazione di placebo. Questo studio valuta l'effetto di questi interventi, delle caratteristiche demografiche, della abitudine tabagica e delle variazioni del FEV₁ sulla reattività delle vie aeree (AR).

Risultati e metodi: Dei 5.887 partecipanti 4.201 sono stati sottoposti al test di broncostimolazione con metacolina sia al momento dell'arruolamento nello studio sia alla fine dello stesso. Tutti i gruppi hanno incrementato la AR nel periodo dei 5 anni. L'aumento dell'AR è stato maggiore in quei pazienti che hanno continuato a fumare ed è stato associato ad un maggiore declino del valore di FEV₁. Una analisi *intent-to-treat* non ha evidenziato differenze significative nelle variazioni della AR nei tre gruppi di studio.

Conclusioni: Le variazioni nella reattività delle vie aeree in un periodo di 5 anni nello studio LHS sono state correlate in primo luogo al declino del FEV₁, in maniera direttamente proporzionale. La cessazione del fumo di sigaretta ha dimostrato un minimo beneficio addizionale sulla reattività delle vie aeree indipendente dai suoi effetti favorevoli sulle variazioni del FEV₁.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 3:28-37)

Parole chiave: iperresponsività delle vie aeree; reattività delle vie aeree; BPCO; ipratropio; test di broncocostrizione con metacolina; cessazione del fumo di sigaretta

Abbreviazioni: AHR = iperesponsività delle vie aeree; AR = reattività delle vie aeree; AV5A = quinta visita iniziale annuale; AV5B = quinta visita finale annuale; LHS = Lung Health Study; LMCR = log della risposta al test di broncocostrimolazione con la metacolina; SIA = terapia specifica con inalatore di ipratropio; SIP = terapia specifica con inalatore di placebo; US = terapia ordinaria

*Dalla Johns Hopkins University School of Medicine (Dr. Wise), Baltimore, MD; University of Utah School of Medicine (Dr. Kanner), Salt Lake City, UT; University of Minnesota School of Public Health (Ms Lindgren and Dr. Connett), Minneapolis, MN; Case Western Reserve University (Dr. Altose), Cleveland, OH; University of Arizona (Dr. Enright), Tucson, AZ; University of California at Los Angeles School of Medicine (Dr. Tashkin), Los Angeles, CA.

†I partecipanti sono elencati in appendice.

Supporto fornito dalla Division of Lung Disease, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health con grant n° NO1-HR46002 e NO1-46014. Farmaci utilizzati forniti dalle seguenti industrie farmaceutiche: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT (Atrovent e inalatori

di placebo), Marion Merrell Dow Inc, Kansas City, MO (Nicolette). Il Salt Lake City Center è stato supportato dal Clinical Research Center, Public Health con grant n° MO1-RR00062 dal National Center for Research Resources.

Manoscritto ricevuto il 9 settembre 2002; revisione accettata il 27 novembre 2002.

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

Corrispondenza: Richard E. Kanner, MD, FCCP, University of Utah Health Sciences Center, 26 North 1900 East, Salt Lake City, UT 84132; e-mail: kanner@med.utah.edu

(CHEST 2003; 124:449-458)

Il Lung Health Study (LHS) era un trial clinico multicentrico sull'effetto della cessazione del fumo di sigaretta e della inalazione di ipratropio bromuro sul declino della funzione polmonare in uomini e donne con BPCO di grado moderato. I partecipanti inclusi nello studio vennero sottoposti al test di broncostimolazione con metacolina per valutare la responsività delle vie aeree (AR) al momento dell'arruolamento nello studio e alla fine dello stesso, 5 anni dopo. I primi risultati dello studio mostrarono che il programma di intervento per la cessazione del fumo di tabacco aveva aumentato la proporzione di quei pazienti che prolungarono la cessazione del fumo per la durata del trial dal 5% (gruppo di controllo) al 22% (gruppo sottoposto all'intervento). La prolungata cessazione del fumo di tabacco ha avuto un benefico effetto sul declino di FEV₁. Il trattamento con ipratropio ha mostrato un piccolo ma reversibile effetto additivo benefico sul declino della funzione polmonare. Coloro che avevano continuato a fumare mostrarono una perdita in FEV₁ circa doppia rispetto a coloro che avevano smesso per tutto il periodo dei 5 anni (63 vs 34 mL per anno).^{1,2}

Inizialmente, 63% degli uomini e 87% delle donne presentavano dopo inalazione di una dose ≤ a 25 mg/ml di metacolina una caduta del FEV₁ ≥ 20%, indicando quindi iperesponsività delle vie aeree (AHR). Il 46% degli uomini e il 74% delle donne mostravano AHR ad una concentrazione di metacolina ≤ 10 mg/mL.³ La prevalenza significativamente più alta di AHR nelle donne se confrontata con quella degli uomini potrebbe essere spiegata quasi del tutto correggendola per il valore iniziale del FEV₁.⁴ Nei 5 anni di follow-up le persone con maggiori gradi di AR al momento dell'ingresso nello studio hanno mostrato un decremento maggiore nel FEV₁.⁵

Solo pochi studi hanno riportato misure longitudinali di AR in grandi gruppi di pazienti affetti da BPCO e nessuno ha valutato le variazioni longitudinali in AR. Dal momento che il grado di AR è associato al conseguente declino annuale in FEV₁, quest'ultimo rappresenta una misura importante nel determinare la prognosi dei pazienti affetti da BPCO. Dal momento che lo stato di fumatore è associato al FEV₁, si può supporre che anche questo possa avere un effetto sulla AR. La numerosa coorte del LHS che venne seguita per 5 anni ci ha permesso di analizzare l'effetto del tipo di trattamento assegnato, delle caratteristiche demografiche, dello stato di fumatore e delle variazioni del FEV₁ sui cambiamenti nel corso dei 5 anni dell'AR.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio LHS

Il disegno dello studio, la tecnica spirometrica, la misurazione della AR e il programma di intervento sul fumo vengono ripor-

tate qui di seguito in dettaglio.^{3,6-8} Un totale di 5.887 fumatori con un FEV₁ compreso tra il 50 e il 90% del predetto e un rapporto FEV₁/FVC < 0,7 è stato arruolato nello studio e randomizzato in uno dei seguenti tre gruppi: terapia ordinaria (US), cessazione dell'abitudine al fumo più ulteriore intervento terapeutico con ipratropio bromuro per via inalatoria (SIA), cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta e ulteriore inalazione di placebo (SIP). Per maggiore sicurezza e ragioni etiche il test di provocazione con metacolina non è stato eseguito alla fine dello studio su quei pazienti che presentavano le seguenti condizioni: 1) FEV₁ < 50% del predetto, 2) precedente test di broncostimolazione con metacolina con caduta del FEV₁ a meno del 25% del predetto; 3) episodio di infarto miocardico nei tre mesi precedenti, angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia; 4) rifiuto da parte del paziente, 5) mancanza di un ambiente adatto per l'esecuzione del test. Un totale di 4.201 partecipanti allo studio ha avuto test di provocazione con metacolina validi sia all'ingresso che alla quinta visita annuale finale (AV5B). I dati relativi a questo gruppo vengono analizzati in questo lavoro.

Procedura di broncostimolazione bronchiale

Il test di follow-up basato sul test di stimolazione con metacolina è stato eseguito alla AV5B che aveva luogo almeno 40 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco assegnato nello studio. Ai pazienti assegnati al trattamento con ipratropio o placebo per via inalatoria vennero raccolti gli inalatori al momento della quinta visita annuale iniziale (AV5A). A causa della difficoltà nell'organizzazione delle visite, 62 soggetti nel gruppo SIA (4,2%) e 69 nel gruppo SIP (4,7%) vennero sottoposti al test prima che fossero trascorse 40 ore dalla AV5A. L'intervallo medio (SD) tra AV5A e AV5B fu di 40,6 ± 89,9 giorni. Questo consentiva un adeguato periodo di sospensione dall'ipratropio evitando la possibilità di un incremento dell'AR da rimbalzo conseguente alla sospensione della terapia a lungo termine con l'ipratropio.⁹

I partecipanti allo studio vennero invitati a non assumere rispettivamente derivati della teofillina o istamina nelle 24 ore, broncodilatatori inalatori nelle 12 ore, caffeina nelle 6 ore e a non fumare nelle 2 ore precedenti l'esecuzione del test. I partecipanti inalavano dosi a concentrazione crescente di metacolina in cinque atti respiratori alla capacità inspiratoria utilizzando un nebulizzatore (modello 626; DeVilbiss; Somerset, PA USA) e un dosatore. Il nebulizzatore veniva connesso ad una fonte di pressione di 20 libbre per pollice quadrato e il tempo di attivazione del dosatore era di 0,6 sec. Le concentrazioni di metacolina nel tampone citrato (pH 5,03) con 0,4% di fenolo includevano i seguenti composti: diluente di controllo, 1mg/mL di metacolina; 5 mg/mL di metacolina; 10 mg/mL di metacolina; e 25 mg/mL di metacolina. Dopo la somministrazione di ciascuna dose di metacolina veniva eseguita una valutazione spirometrica. Se il FEV₁ cadeva meno del 15% del livello ottenuto con il diluente di controllo, si procedeva alla somministrazione del livello successivo di metacolina per cinque inspirazioni. Se il declino del FEV₁ era compreso tra il 15 e il 20% del valore di controllo, si procedeva, prima della ripetizione della spirometria, alla somministrazione di metacolina alla dose successiva solo per tre inspirazioni. Se il FEV₁ non diminuiva a più del 20% dal valore basale ottenuto con il diluente di controllo, venivano somministrate ancora due inalazioni e quindi si procedeva alla esecuzione della spirometria. La valutazione era completata quando veniva raggiunta la dose massima di metacolina o si otteneva una caduta del FEV₁ ≥ 20% del valore misurato dopo l'inalazione del diluente di controllo.

L'AR veniva calcolata dalla pendenza tra due punti sul grafico del declino percentuale del FEV₁ ottenuto dal valore misurato dopo l'inalazione del diluente di controllo vs la concentrazione di metacolina, con una costante aggiunta al valore negativo della

pendenza per bilanciare le poche pendenze positive. Il valore ottenuto veniva convertito in scala logaritmica così da ottenere una distribuzione meno obliqua. Così AR è espressa come log della responsabilità alla metacolina (LMCR). Più alto è il numero ottenuto, maggiore è l'AR (LMCR = \log_{10} [0,681 - pendenza tra due punti]).⁵

Lo stato di fumatore

Lo stato di fumatore (verificato dal punto di vista biochimico con misurazioni della concentrazione di cotinina nella saliva e/o dei livelli di monossido di carbonio esalato) venne definito nei termini seguenti: (1) *non fumatori per un lungo periodo* definiti come coloro che non fumavano al momento di nessuna delle visite annuali; (2) *non fumatori per periodi alterni* o intermittenti, cioè coloro che non fumavano solo al momento di alcune delle visite annuali ma non di tutte; (3) *fumatori continui*, cioè coloro che erano risultati fumatori in tutte le visite annuali.

Compliance nella inalazione

I partecipanti allo studio venivano giudicati avere una *aderenza soddisfacente* al momento della visita annuale se riferivano di aver eseguito \geq del 50% del prescritto numero di inalazioni del farmaco nei precedenti 12 mesi. L'aderenza al prescrizione del farmaco assegnato venne categorizzata come segue: *aderenza soddisfacente continuata* ottenuta se il soggetto era risultato aderente alla prescrizione del farmaco in tutte e cinque le visite annuali; *aderenza soddisfacente discontinua* o intermittente ottenuta se il soggetto era risultato aderente alle prescrizioni solo in alcune visite annuali ma non in tutte; *aderenza non soddisfacente*

Tabella 1—Caratteristiche cliniche e demografiche (n = 4,201)*

Caratteristica	Valore
Età media all'ingresso, anni	48,1 \pm 6,78
Femmine	36,8
Asma confermata alla visita medica	2,6
Bronchite cronica†	20,9
FEV ₁ , % del predetto	76,2 \pm 8,8
Rapporto FEV ₁ /FVC, %	63,7 \pm 5,5
N° di sigarette fumate al giorno	30,8 \pm 12,8
Razza non caucasica	3,9
LMCR	0,422 \pm 0,362
Sibili (il più elevato livello rilevato)	
Assente	23,9
Con raffreddamenti	18,5
Lontano da raffreddamenti	27,2
La maggior parte dei giorni, notti	30,4
Dispnea (il maggiore livello rilevato)	
Assente	59,8
Camminando in fretta in salita	28,9
Camminando con altre persone	5,8
Camminando al proprio passo	1,9
Camminando per 100 iarde	2,9
Vestendosi/sgestendosi	0,6
Febbre da fieno	19,1
Esposizione a fumo o polvere	47,6

*Valori indicati come media \pm SD o percentuale sul totale, a meno di altre indicazioni specificate.

†Definita come tosse cronica produttiva nella maggior parte dei giorni per almeno 3 mesi consecutive per 2 anni consecutivi.

Tabella 2—Motivazioni per l'esclusione dalla analisi

Motivazioni	N.	SIA	SIP	UC
Test basale non valutabile	196	67	74	55
Risposta al diluente al test in basale	39	15	15	9
Deceduti nel corso dello studio	147	52	44	51
Nessuna spirometria al 5° anno	311	94	108	109
FEV ₁ 50% del predetto	315	94	95	126
Rifiuto al test	174	52	49	73
Angina o insufficienza cardiaca congestizia	33	13	9	11
Il più basso FEV ₁ al test in basale < 25% del predetto	5	3	0	2
Positivi al test con il diluente alla visita AV5B	8	2	3	3
Test non completato alla visita AV5B	60	23	14	23
Altro*	398	124	141	133
Totale	1686	539	552	595

*Pazienti ospedalizzati, altre patologie gravi, persi al follow-up, o trasferiti.

se il soggetto non era risultato aderente alle prescrizioni in nessuna delle cinque visite annuali.

Analisi statistica

I risultati sono riportati sia come la media \pm SD per la statistica descrittiva, sia come la media \pm SEM o il 95% dell'intervallo di confidenza per la statistica comparativa. Per determinare l'effetto di variabili specifiche sulle variazioni di AR è stata utilizzata la regressione multipla lineare, aggiustata per tutte le altre variabili di interesse utilizzando un pacchetto software specifico (SAS PROC GLM; SAS Institute; Cary, NC USA).^{10,11} Diversi modelli sono stati costruiti con le variabili candidate probabili e i termini di interazione. Il modello qui presentato è quello meno costoso e che riesce a giustificare ragionevolmente le variazioni dell'AR nei gruppi studiati.

RISULTATI

Variazioni demografiche e temporali nella reattività delle vie aeree

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei 4201 partecipanti allo studio sono riportate nella Tabella 1. Le motivazioni della esclusione dei dati relativi ai rimanenti 1686 partecipanti allo studio vengono riportate nella Tabella 2. Il campione studiato ha mostrato un aumento complessivo nella AR nel periodo di 5 anni, indipendentemente dal tipo di trattamento assegnato, dal sesso o dall'essere o meno un fumatore (Tabella 3). L'aumento nella reattività per l'intero gruppo è stato molto piccolo, approssi-

Tabella 3—Reattività all'ingresso e variazioni della reattività nel 5° anno*

Gruppo	Num.	Reattività all'ingresso		Reattività 5°anno		Cambiamenti della reattività 5°anno		p Value†	p Value‡
		Media	SD	Media	SD	Media	SD		
Totale	4201	0,422	0,362	0,543	0,408	0,121	0,303	< 0,001	
Sesso									
Femmine	1545	0,571	0,351	0,695	0,397	0,125	0,318	< 0,001	0,547
Maschi	2656	0,335	0,340	0,454	0,388	0,119	0,294	< 0,001	
Fumo di sigaretta									
Fumatori continui	2177	0,404	0,341	0,569	0,390	0,166	0,286	< 0,001	
Fumatori intermittenti	1209	0,449	0,386	0,540	0,424	0,091	0,307	< 0,001	< 0,001
Non fumatori	815	0,430	0,377	0,477	0,424	0,047	0,321	< 0,001	
Gruppo di trattamento									
SIA	1422	0,437	0,369	0,565	0,415	0,128	0,317	< 0,001	
SIP	1410	0,417	0,354	0,518	0,403	0,100	0,301	< 0,001	0,006
UC	1369	0,411	0,362	0,546	0,405	0,135	0,289	< 0,001	

*Valori espressi come logaritmo del cambiamento in pendenza del valore percentuale del FEV₁ basale per mg/mL di metacolina. I valori più positivi indicano maggiore reattività.

†Per il *t* test confronti della variazione media nella reattività dal livello basale al 5° anno.

‡Per l'analisi della varianza confronti della variazione media nella reattività in ciascun gruppo (es, maschi vs femmine).

mativamente 0,12 unità LMCR. Al momento della randomizzazione il 4,1% del gruppo totale rispose a 1 mg/mL di metacolina, mentre l'8,9% ha risposto a questa dose alla AV5B. Nel complesso il 69,1% dei partecipanti ha risposto ad una dose di metacolina ≤ 25 mg/mL all'ingresso; tale percentuale è salita al 76,8% al momento della AV5B (Fig. 1). Tra i 1297

soggetti che non mostrarono un declino del FEV₁ ≥ 20% in risposta al test con metacolina all'ingresso, 555 (42,8%) mostrarono una risposta positiva 5 anni dopo. Al contrario tra i 2904 soggetti che mostrarono una risposta ≥ 20% al test in ingresso, solo 233 (8,0%) non risposero alle concentrazioni maggiori utilizzate nei 5 anni successivi.

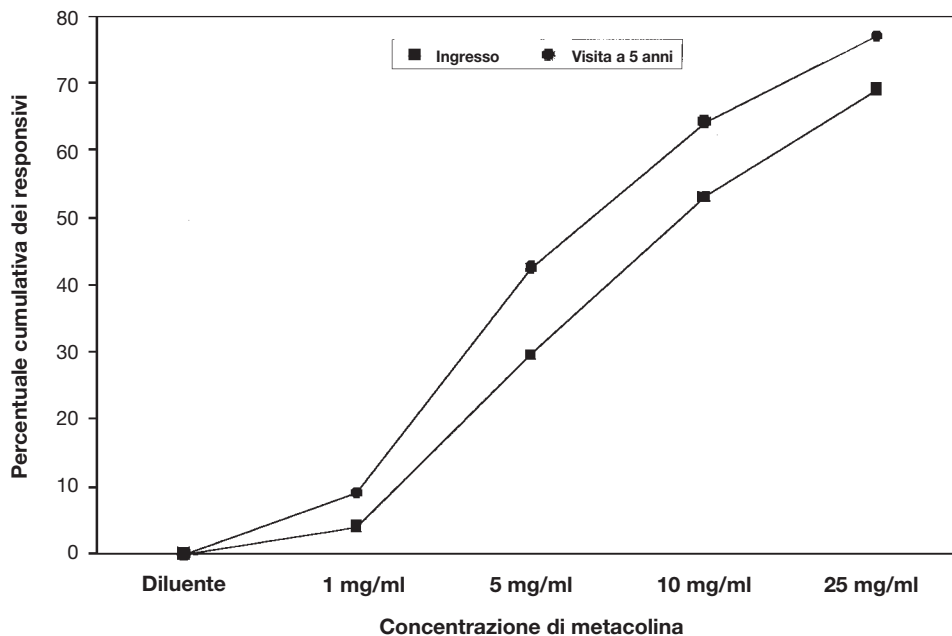


FIGURA 1. La figura mostra la percentuale cumulativa relativa alla popolazione dello studio che ha risposto con una caduta nel FEV₁ ≥ al 20% per ciascuna delle concentrazioni sequenziali di metacolina somministrata. Lo spostamento della distribuzione cumulativa in alto e a sinistra indica che nel corso dello studio si è verificato un incremento complessivo nella reattività alla metacolina.

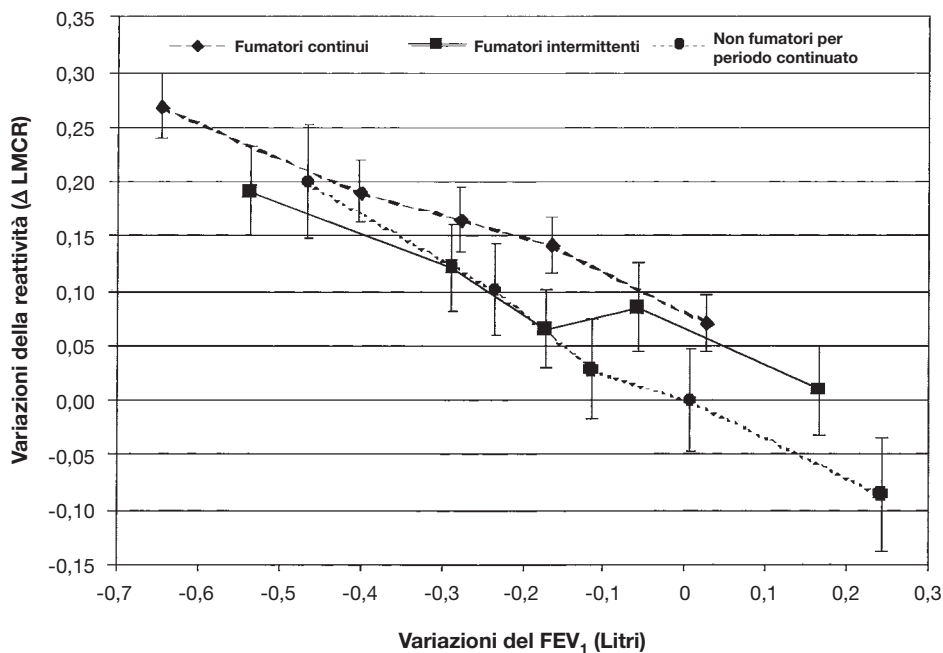


FIGURA 2. La figura indica la variazione media del valore di AR (es, Δ LMCR) vs il cambiamento del valore di FEV₁ nell'intervallo di 5 anni. Sono rappresentate linee diverse per ciascuna categoria di fumatori. Il gruppo di fumatori continui risulta spostato a sinistra indicando un maggior declino in FEV₁ rispetto al gruppo dei non fumatori per un periodo continuato. Il gruppo dei fumatori è inoltre spostato vs l'alto mostrando una tendenza a un maggior incremento nel valore di AR per un dato declino funzionale. L'effetto delle variazioni in FEV₁, comunque, mostra maggiore influenza sulle variazioni di AR rispetto all'azione del fumo di sigaretta.

I singoli partecipanti hanno mostrato tendenza a mantenere nel periodo di follow-up lo stesso livello di responsività che avevano presentato all'ingresso. La correlazione intrapersonale della responsività all'ingresso dei partecipanti con valori misurati 5

anni dopo è stata pari a 0,7. Meno del 17% dei partecipanti ha modificato il valore di AR con due o più concentrazioni dal livello iniziale e più soggetti hanno avuto un incremento piuttosto che un decremento nel valore di AR.

Tabella 4—Analisi multivariata della reattività delle vie aeree*

Variabile	Effetto della dimensione†	Valore di p
Sesso maschile vs femminile	-0,011	0,24
Gruppo di trattamento		
SIA vs UC	0,028	0,02
SIP vs UC	0,001	0,94
Fumo di sigaretta		
CS vs SQ	0,088	0,0002
IS vs SQ	0,055	0,0001
Età all'ingresso (per 10 anni)	0,045	0,0001
Variazioni del FEV ₁ nei 5 anni, L	-0,399	0,0001
Variazioni del FEV ₁ x fumo di sigaretta		
CS vs SQ	0,103	0,031
IS vs SQ	0,178	0,0006
Intercette	-0,226	0,0001

*CS = fumatori continui; IS = fumatori intermittenti; SQ = non fumatori per un periodo prolungato.

†un valore negativo indica che si è verificato un minore incremento nel valore di AR.

Effetto del sesso, del fumo di sigaretta e delle variazioni del FEV₁ sulla reattività delle vie aeree

Le donne hanno dimostrato avere più elevati livelli di AR basali e maggiori aumenti nel valore di AR rispetto agli uomini; ma tale differenza di sesso non è risultata statisticamente significativa (Tabella 3).

Lo stato di fumatore ha avuto un importante effetto sulle variazioni dell'AR. I fumatori continui hanno avuto un aumento del valore di AR pressochè doppio rispetto ai fumatori definiti intermittenti ($p < 0,001$) e hanno mostrato un incremento nel valore di AR pari a più di tre volte quello dei non fumatori per un periodo continuativo ($p < 0,001$) [Tabella 3]. Le variazioni del FEV₁ sono risultate essere correlate in modo inversamente proporzionale alle variazioni dell'AR. Decrementi nel FEV₁ sono risultati associati ad aumenti in AR mentre un aumento del FEV₁ è risultato correlato ad un decremento o, comunque, ad un aumento meno marcato nella misura del valore di AR (Fig. 2).

Il FEV₁ misurato al momento del test di provocazione con metacolina spiega una parte della variazione del valore di AR e lo stato di fumatore è associato ai cambiamenti del FEV₁. Abbiamo, dunque, utilizzato una analisi di regressione lineare multipla per determinare il contributo delle variabili candidate alle modificazioni nella AR se corrette per altre variabili (Tabella 4). Questa analisi ha mostrato che ci sono stati effetti significativi indipendenti e sinergici sia dello stato di fumatore che delle variazioni di FEV₁, ma una quota considerevole dell'effetto secondario allo stato di fumatore potrebbe essere spiegata dalle variazioni del FEV₁ (Fig. 2). Una analisi in sottogruppi divisi in base ai quintili dei cambiamenti di FEV₁ ha mostrato che i fumatori continui e nei non fumatori per un periodo continuativo con i maggiori valori di declino del FEV₁ avevano avuto simili incrementi nel valore di AR. D'altro canto per i pazienti in questi gruppi che avevano mostrato il minore declino della funzione polmonare è stato osservato un maggiore incremento nel valore di AR tra i fumatori continui piuttosto che nel gruppo dei non fumatori per lungo periodo ($p < 0,0001$).

Un'altra variabile significativa nel predire le modificazioni di AR è risultata essere l'età dei partecipanti. I soggetti più vecchi hanno mostrato un incremento in AR relativamente maggiore anche dopo la correzione per la modificazione nel valore di FEV₁, per il gruppo di trattamento, per il sesso e per lo stato di fumatore (Tabella 4). Esiste una correlazione lineare tra le variabili in questo cambiamento

del FEV₁, il cambiamento in LMCR e lo stato alla fine dello studio di fumatore o meno. Anche il gruppo di trattamento è apparso essere correlato con lo stato finale di fumatore.

Contributo del trattamento farmacologico assegnato alle variazioni nella reattività delle vie aeree

L'analisi *intent-to-treat* ha mostrato che il minore incremento in AR si è verificato nel gruppo SIP mentre il maggiore nel gruppo UC. Dopo la correzione per gli altri fattori, compresi lo stato di fumatore e le variazioni nel FEV₁, è stata evidenziata una tendenza negli individui assegnati al trattamento SIA a mostrare un maggiore incremento in AR rispetto ai soggetti del gruppo UC. Per verificare se ciò potesse dipendere dal farmaco abbiamo stratificato i soggetti dei gruppi di trattamento SIA e SIP sulla base della loro aderenza al trattamento stesso. Questa analisi ha dimostrato che i soggetti del gruppo SIP che erano stati maggiormente aderenti al trattamento con il placebo mostravano un minore incremento in AR, mentre quelli del gruppo che avevano mostrato una più bassa aderenza al trattamento con placebo mostravano maggiori incrementi in AR. Se confrontato, il gruppo SIA non ha mostrato una chiara relazione tra aderenza al trattamento e incrementi nella reattività. I soggetti presenti rispettivamente negli strati di più alta e nei più bassa aderenza alla terapia hanno mostrato i maggiori

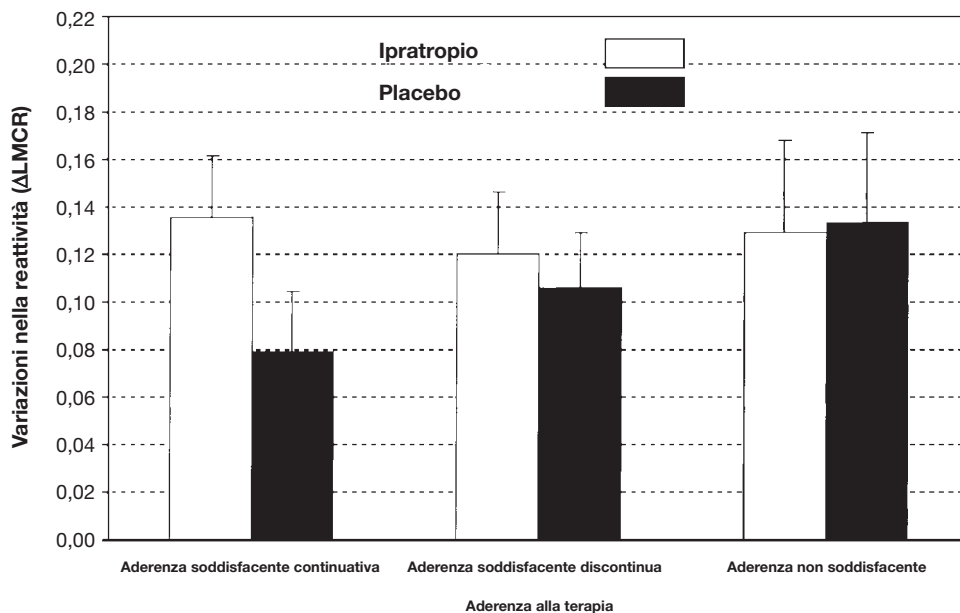


FIGURA 3. La figura indica la variazione media nel valore di AR (es, ΔLMCR) per ciascuna categoria di aderenza alla terapia nei gruppi di intervento sul fumo di sigaretta. Le linee tratteggiate indicano la SEM per ciascun sottogruppo.

incrementi (Fig. 3). Quando sono stati confrontati i soggetti con la più alta aderenza alla terapia, quelli che avevano usato ipratropio hanno mostrato un maggiore incremento in AR rispetto a coloro che avevano inalato placebo ($p = 0,0062$ [gruppo SIA vs gruppo SIP, per soggetti con aderenza al trattamento continuativa soddisfacente]). Queste analisi sono soggette al fattore confondente relativo alla abitudine al fumo e alla modalità di utilizzo dell'inalatore così come all'errore nella quantificazione della reale quantità di farmaco utilizzato dovuta in parte alle false eccessive utilizzazioni dell'inalatore (inalatore scarico).¹² Quei partecipanti con la migliore aderenza all'utilizzo dell'inalatore sono stati anche quelli che sono riusciti a smettere di fumare per un periodo di 5 anni. Dal momento che la cessazione del fumo di sigaretta determina una più favorevole modificazione del FEV₁ e il FEV₁ è inversamente correlato alla AR, quei soggetti con una migliore aderenza all'utilizzo dell'inalatore sono risultati essere quelli con un minore incremento atteso nelle AR o addirittura un decremento.

Ulteriori analisi hanno confermato i risultati dello studio precedente⁹ sul fatto che l'apparente aumento nella progressione del valore di AR nel gruppo SIA potrebbe essere spiegato da un aumento transitorio in AR in persone che hanno di recente interrotto l'inalazione di ipratropio dopo l'utilizzo attivo dell'inalatore durante il periodo di studio (es. effetto rimbalzo). Coloro che sono stati sottoposti all'ultima visita del 5 anno AV5B 40 ore dopo l'interruzione dell'utilizzo dell'inalatore non hanno mostrato un incremento in AR che fosse indipendente dai cambiamenti del FEV₁ e dell'abitudine al fumo.

DISCUSSIONE

Il principale risultato di questo studio è stato quello di aver dimostrato una tendenza complessiva dell'incremento dell'AR nel periodo di osservazione di 5 anni nel gruppo dei fumatori da lungo tempo con BPCO di grado moderato. L'incremento del valore di AR si è verificato in tutti componenti dei sottogruppi studiati, ad eccezione di coloro che avevano interrotto l'abitudine al fumo e di conseguenza migliorato la funzionalità polmonare. L'incremento inoltre è stato maggiore per le donne, per i fumatori persistenti e per quei pazienti con il maggiore declino del FEV₁. Il tema unificante di questo studio è stata la dimostrazione che i fattori associati ad un più grande declino di FEV₁ sono risultati anche essere associati ad un maggiore incremento nel valore di AR. Cercando di separare l'effetto del fumo di sigaretta dai cambiamenti in FEV₁ con la regressione lineare e l'analisi dei sottogruppi, abbiamo rile-

vato un piccolo beneficio derivante dalla cessazione del fumo di sigaretta sulle variazioni dell'AR che non veniva spiegato dall'effetto positivo sul declino del FEV₁. Non è stato possibile associare alcun beneficio alla assegnazione random al trattamento con ipratropio per via inalatoria. Dunque, nei pazienti BPCO analisi crociate hanno dimostrato che l'AR è inversamente correlata al FEV₁ e le analisi dei dati longitudinali dimostrano che ulteriori declini del FEV₁ risultano in ulteriori incrementi del valore di AR.

Cambiamenti longitudinali nella reattività delle vie aeree

Studi crociati sulla popolazione generale hanno dimostrato un incremento della responsività alla metacolina e istamina con l'aumento dell'età.¹³⁻¹⁵ Comunque, se analizzato,¹⁶ gran parte del cambiamento della risposta alla metacolina età-correlato può essere spiegato dalla associata riduzione del valore di FEV₁. Nella popolazione di questo studio non abbiamo osservato un effetto crociato dell'età sulla prevalenza dell'AR, anche se i livelli basali di funzionalità polmonare sono risultati importanti.³ La ragione di questa discrepanza potrebbe essere che la popolazione dello studio LHS comprendeva soggetti compresi in un range limitato di età (da 35 a 60 anni), tutti fumatori con ostruzione delle vie aeree e questo si traduceva in una iniziale alta prevalenza di AR in tutte le categorie di età. Tale gruppo, evidentemente, non è rappresentativo della popolazione generale.

Il test di broncostimolazione è un test riproducibile per un periodo di tempo con due o tre raddoppiamenti di concentrazione.¹⁷ Esiste una variabilità stagionale nella ripetibilità dei risultati specialmente nelle persone con atopia.¹⁸ Nella nostra analisi abbiamo cercato di controllare queste variabili. Quando possibile, abbiamo cercato di eseguire il test alla stessa ora del giorno dello studio originale ed entro un periodo finestra di 3 mesi dal mese e giorno del test basale. Inoltre, il largo numero dei partecipanti allo studio potrebbe aiutare a controllare l'effetto di queste variabili confondenti.

Non siamo a conoscenza di precedenti studi su cambiamenti longitudinali dell'AR in persone con BPCO. Il Normative Aging Study¹⁹ ha esaminato un follow-up di 3 anni di test con la metacolina in 435 soggetti selezionati da un campione iniziale di persone sane. Un piccolo cambiamento nella responsività al test con la metacolina venne notato nel gruppo di individui sani che presentavano un declino normale medio del FEV₁ di 31 mL per anno. Al contrario, le persone arruolate nel nostro studio, selezionate sulla base della anormalità della funzione polmonare, hanno mostrato, dopo la prima visita

annuale, una accelerazione del declino funzionale medio da 52 a 56 mL per anno nei tre gruppi dello studio. Uno studio olandese²⁰ su un campione casuale della popolazione costituito da 2216 persone ha mostrato una tendenza dell'AR all'incremento durante un intervallo ≤ 18 anni. È verosimile che quest'ultimo studio abbia una maggiore sensibilità rispetto al Normative Aging Study per la più numerosa popolazione e il più lungo intervallo di tempo per il quale è stato studiato il declino della funzione polmonare in relazione all'età. Lo studio qui presentato è stato attuato su persone con BPCO di grado da moderato a severo e ha mostrato che i soggetti più anziani presentano maggiori incrementi nel valore di AR persino dopo la correzione per il cambiamento del valore di FEV₁, per il fumo di sigaretta e per le altre variabili esplicative (Tabella 4).

L'associazione tra AR e FEV₁ potrebbe dipendere dalla geometria dell'albero bronchiale in cui la resistenza è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio delle vie aeree. Così, minore è il raggio, maggiore è la resistenza. Un cambiamento nel raggio da 3 a 2 mm porterebbe a un incremento della resistenza maggiore rispetto ad una variazione del calibro da 10 a 9 mm. Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere quella che le più piccole vie aeree presentano una minore superficie interna e un minor volume rispetto a quelle di calibro maggiore. Così la stessa dose inalata di metacolina verrebbe ad essere più concentrata raggiungendo i recettori posti nelle pareti delle più piccole vie aeree. Ciò potrebbe anche spiegare il motivo per il quale le femmine presentano maggiore AHR rispetto ai maschi.⁴

Fumo di sigaretta e reattività delle vie aeree

Sebbene l'intervento del fumo di sigaretta abbia mostrato nello studio LHS un beneficio significativo sul declino della funzione polmonare, l'analisi *intent-to-treat* non ha evidenziato un significativo beneficio del tipo di trattamento assegnato sulle variazioni dell'AR. È possibile che tale discrepanza rifletta maggiori variazioni interpersonali nelle misure della AR piuttosto che del FEV₁, sebbene il largo numero di partecipanti allo studio dovrebbe riuscire a controllare e bilanciare le variazioni casuali. Una seconda possibilità è che le persone con i più bassi livelli di funzione polmonare (es, < 50% del predetto) alla fine del periodo di 5 anni di follow-up siano appartenute verosimilmente al gruppo UC piuttosto che ai gruppi SIA e SIP e siano state, così, escluse per ragioni di sicurezza, dalla esecuzione del test di broncostimolazione finale. Inoltre gran parte dei soggetti inclusi nel gruppo UC rifiutarono di sottoporsi al test con la metacolina nel corso dell'ultima visita (AV5B). Così la maggioranza dei soggetti del

gruppo UC nei quali il FEV₁ era il più basso alla visita AV5B vennero esclusi dalla presente analisi come quelli dai gruppi di intervento. Ciò potrebbe falsare i risultati non trovando un effetto positivo del trattamento sull'AR (es, "effetto superstiti"). Una terza possibile spiegazione è che la progressione nel valore di AR sia una caratteristica costitutiva che è legata al declino in FEV₁ (vd l'"ipotesi olandese"), ma la cessazione della abitudine al fumo di sigaretta o l'intervento farmacologico possano ridurre il declino in FEV₁ senza interessare la progressione dell'AR. Infine, l'analisi *intent-to-treat* potrebbe non aver avuto sufficiente potere statistico per rivelare i cambiamenti tra i gruppi dal momento che alla visita AV5B la differenza nel numero di fumatori nei gruppi si era ridotta. Nei gruppi SIA e SIP solo il 22% erano non fumatori per un periodo continuativo e ad ogni visita annuale > del 60% di questi soggetti nei due gruppi di intervento erano fumatori. Nel gruppo UC il numero dei fumatori decisamente diminuì con una percentuale pari a quasi il 22% di astinenza dal fumo di sigaretta al momento della visita AV5B.

L'effetto del fumo di sigaretta sulla AR è comunque controverso. Alcuni studi sulla popolazione generale^{14,15,21,22} hanno mostrato che i fumatori hanno maggiori valori di AR mentre altri²³ hanno confermato questi dati solo negli individui atopici. Uno studio precedente su fumatori con tosse cronica non ha mostrato un miglioramento in AR nei 6 mesi successivi alla cessazione del fumo nonostante un miglioramento della tosse. Il Normative Aging Study¹⁹ ha trovato che i fumatori che smettevano di fumare durante un periodo di follow-up di 3 anni tendevano ad avere un declino in AR, ma i risultati erano al limite della significatività statistica.

In questo studio abbiamo cercato di separare gli effetti meccanici delle vie aeree e l'abitudine al fumo utilizzando un modello di regressione multipla (Tabella 4) e l'analisi dei sottogruppi (Fig. 2). Queste analisi hanno mostrato che la maggior parte dell'effetto del fumo di sigaretta sull'AR potrebbe essere attribuito ai cambiamenti del FEV₁ che sono conseguenti al fumo. Comunque è stata evidenziata una interazione tra lo stato di fumatore e il cambiamento nella funzione polmonare tale per cui i fumatori continui o intermittenti che dimostravano un piccolo cambiamento nella funzione polmonare avevano maggiori incrementi in AR rispetto a i non fumatori con simili variazioni del FEV₁ (Fig. 2). Inoltre pensiamo che ci sia un effetto diretto, seppur piccolo, del fumo di sigaretta sulla progressione dell'AR, verosimilmente dovuto alla infiammazione o a meccanismi neurogeni e che tale effetto sia distinto da quello a carico della geometria dell'albero bronchiale.

Limiti potenziali dello studio

È possibile che ci sia stato qualche errore misconosciuto nella tecnica di esecuzione del test con la metacolina, nonostante i nostri sforzi di standardizzare le procedure. Queste includevano la preparazione delle miscele con la metacolina da parte di un centro farmaceutico di riferimento, l'unificazione delle misure di calibrazione e della distribuzione dei nebulizzatori e dei dosatori e le tecniche di esecuzione delle spirometrie rigorosamente standardizzate.⁷ L'attenzione verso la standardizzazione dei metodi è intrinseca ad ogni disegno di studio di tipo longitudinale. La nostra sicurezza che il gruppo di studio abbia dimostrato una progressione dell'AR è supportata da simili dati rilevati da studi crociati su campioni di popolazione generale. Inoltre, da un lato l'attenzione alla standardizzazione dei metodi potrebbe limitare la forza delle nostre conclusioni circa la continua progressione dell'AR nella popolazione, dall'altro ulteriori cambiamenti non dovrebbero alterare l'analisi delle differenze tra i gruppi di partecipanti soggetti alle stesse procedure di valutazione. Un altro limite potenziale dello studio qui presentato è che quei soggetti con i più bassi livelli di funzione polmonare che morirono, che svilupparono patologie cardiache o che ebbero severe reazioni avverse al test iniziale o che rifiutarono di sottoporsi a successivi test, vennero escluse da ulteriori valutazioni. Dal momento che questi criteri tenderebbero ad escludere gli individui con le più basse funzioni polmonari e le più compromesse condizioni cliniche è verosimile che i nostri risultati siano falsati da bias nel mostrare una più lenta progressione dell'AR. A causa della possibilità di censura sui dati riguardanti la responsività, dobbiamo essere un poco prudenti nell'interpretare l'effetto del trattamento assegnato. Comunque, pensiamo che sia ragionevole concludere che i fattori che sono in grado di determinare un declino sul FEV₁ possano anche rallentare la progressione dell'AR.

CONCLUSIONI FINALI

In conclusione, abbiamo trovato che una coorte di volontari con BPCO di grado moderato-severo, arruolata in uno studio clinico basato sull'effetto di un programma di intervento sulla cessazione del fumo di sigaretta e della terapia con broncodilatatore anticolinergico per via inalatoria, ha mostrato un progressivo incremento dell'AR. Questa progressione è stata maggiore principalmente in quei soggetti che avevano il maggiore declino funzionale ma si è verificata anche nei soggetti più anziani e nei fumatori persistenti.

APPENDICE: LISTA DEI PARTECIPANTI AL GRUPPO DI RICERCA DELLO STUDIO LHS

Vengono qui di seguito elencati i principali ricercatori e coordinatori degli staff di ricerca dei diversi centri clinici e di coordinamento, del National Heart, Lung and Blood Institute, i membri del Safety and Data Monitoring Board e del Morbidity e Mortality Review Board.

Case Western Reserve University, Cleveland, OH

M.D. Altose, MD (Principal Investigator); A.F. Connors, MD (Co-Principal Investigator); S. Redline, MD (Co-Principal Investigator); C.D. Deitz, PhD; and R.F. Rakos, PhD.

Henry Ford Hospital, Detroit, MI

W.A. Conway, Jr., MD (Principal Investigator); A. DeHorn, PhD (Co-Principal Investigator); J.C. Ward, MD (former Co-Principal Investigator); C.S. Hoppe-Ryan, CSW; R.L. Jentons, MA; J.A. Reddick, RN; and C. Sawicki, RN, MPH.

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

R.A. Wise, MD (Principal Investigator); S. Permutt, MD (Co-Principal Investigator); and C.S. Rand, PhD (Co-Principal Investigator).

Mayo Clinic, Rochester, MN

P.D. Scanlon, MD (Principal Investigator); L.J. Davis, PhD (Co-Principal Investigator); R.D. Hurt, MD (Co-Principal Investigator); R.D. Miller, MD (Co-Principal Investigator); D.E. Williams, MD (Co-Principal Investigator); G.M. Caron; G.G. Lauger, MS; and S.M. Toogood (Pulmonary Function Quality Control Manager).

Oregon Health Sciences University, Portland, OR

A.S. Buist, MD (Principal Investigator); W.M. Bjornson, MPH (Co-Principal Investigator); and L.R. Johnson, PhD (LHS Pulmonary Function Coordinator).

University of Alabama at Birmingham, AL

W.C. Bailey, MD (Principal Investigator and Associate Chief of Staff for Education, Department of Veterans Affairs Medical Center, Birmingham, AL); C.M. Brooks, EdD (Co-Principal Investigator); J.J. Dolce, PhD; D.M. Higgins; M.A. Johnson; and B.A. Martin.

University of California, Los Angeles, CA

D.P. Tashkin, MD (Principal Investigator); A.H. Coulson, PhD (Co-Principal Investigator); H. Gong, MD (former Co-Principal Investigator); P.I. Harber, MD (Co-Principal Investigator); V.C. Li, PhD, MPH (Co-Principal Investigator); M. Roth, MD (Co-Principal Investigator); M.A. Nides, PhD; M.S. Simmons; and I.P. Zuniga.

University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

N.R. Anthonisen, MD (Principal Investigator, Steering Committee Chair); J. Manfreda, MD (Co-Principal Investigator); R.P.

Murray, PhD (Co-Principal Investigator); S.C. Rempel-Rossum, BS; and J.M. Stoyko.

University of Minnesota Coordinating Center, Minneapolis, MN

J.E. Connett, PhD (Principal Investigator); M.O. Kjelsberg, PhD (Co-Principal Investigator); M.K. Cowles, PhD; D.A. Durkin; P.L. Enright, MD (former Principal Investigator, Mayo Clinic); K.J. Kurnow, MS; W.W. Lee, MS; P.G. Lindgren, MS; S. Mongin, MS; P. O'Hara, PhD, (LHS Intervention Coordinator); H.T. Voelker, BS; and L. Waller, PhD.

University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

G.R. Owens, MD (Principal Investigator); R.M. Rogers, MD (Co-Principal Investigator); J.J. Johnston, PhD; F.P. Pope, MSW; and F.M. Vitale, MA.

University of Utah, Salt Lake City, UT

R.E. Kanner, MD (Principal Investigator); M.A. Rigdon, PhD (Co-Principal Investigator); K.C. Benton, BA; and P.M. Grant, BS.

Safety and Data Monitoring Board

M. Becklake, MD; B. Burrows, MD; P. Cleary, PhD; P. Kimbel, MD (Chairperson; deceased October 27, 1990); L. Nett, RN, RRT (former member); J.K. Ockene, PhD; R.M. Senior, MD (Chairperson); G.L. Snider, MD; W. Spitzer, MD (former member); and O.D. Williams, PhD.

National Heart, Lung and Blood Institute Staff, Bethesda, MD

S.S. Hurd, PhD (Director, Division of Lung Diseases); J.P. Kiley, PhD (Project Officer); and M.C. Wu, PhD (Div. of Epidemiology and Clinical Applications).

Mortality and Morbidity Review Board

S.M. Ayres, MD; R.E. Hyatt, MD; and B.A. Mason, MD.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Anthonisen N, Connett J, Kiley J, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994; 272:1497-1505
- 2 Scanlon P, Connett J, Waller L, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:381-390
- 3 Tashkin D, Altose M, Bleecker E, et al. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-310
- 4 Kanner R, Connett J, Altose M, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:956-961
- 5 Tashkin D, Altose M, Connett J, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with

early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1802-1811

- 6 Connett J, Kusek J, Bailey W, et al. Design of the Lung Health Study: a randomized clinical trial of early intervention for chronic obstructive pulmonary disease. *Control Clin Trials* 1993; 14:3-19
- 7 Enright P, Johnson L, Connett J, et al. Spirometry in the Lung Health Study: I. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1215-1233
- 8 O'Hara P, Grill J, Rigden M, et al. Design and results of the initial intervention program for the Lung Health Study. *Prev Med* 1993; 22:304-315
- 9 Newcomb R, Tashkin D, Hui K, et al. Rebound hyperresponsiveness to muscarinic stimulation after chronic therapy with an inhaled muscarinic antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:12-15
- 10 SAS. SAS/STAT users guide: version 6. Cary, NC: SAS Institute, 1990
- 11 SAS I. SAS/STAT software changes and enhancements. Cary, NC: SAS Institute, 1996
- 12 Rand C, Wise R, Nides M, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1559-1564
- 13 Hopp R, Bewtra A, Nair N, et al. The effect of age on methacholine response. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 609-613
- 14 Burney P, Britton J, Chinn S, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42:38-44
- 15 Rijcken R, Schouten J, Weiss S, et al. The relationship of non-specific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random sample population. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:62-68
- 16 Sparrow D, O'Connor G, Rosner B, et al. The influence of age and level of pulmonary function on nonspecific airway responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:978-982
- 17 Weeke B, Madsen F, Frolund L. Reproducibility of challenge tests at different times. *Chest* 1987; 91:83-89
- 18 Britton J, Chinn S, Burney P, et al. Seasonal variation in bronchial reactivity in a community population. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:134-139
- 19 Sparrow D, O'Connor G, Rosner B, et al. Predictors of longitudinal change in methacholine responsiveness among middle-aged and older men: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:376-381
- 20 Rijcken B, Schouten J, Weiss S, et al. Long-term variability of bronchial responsiveness to histamine in a random population sample of adults. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:944-948
- 21 Sparrow D, O'Connor G, Colton T, et al. Relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function: the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1255-1260
- 22 Malo J, Filatraut S, Martin R. Bronchial responsiveness to inhaled methacholine in young asymptomatic smokers. *J Appl Physiol* 1982; 52:1464-1470
- 23 O'Connor G, Sparrow D, Segal M, et al. Smoking, atopy and methacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men: the Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1520-1526
- 24 Israel R, Ossip-Klein D, Poe R, et al. Bronchial provocation tests before and after cessation of smoking. *Respiration* 1988; 54:247-254