



Le statine non hanno alcun ruolo nella mortalità per malattie polmonari

All'Editor:

Così come il suono della sveglia è un fattore di rischio per il sorgere del sole, così la prescrizione di una statina ne rappresenta uno per valori di colesterolo al di sopra della norma: infatti l'indicazione approvata per prescrivere una statina è la presenza di dislipidemia. Pertanto è sorprendente come né Frost e coll. (aprile 2007)¹ né l'editoriale "sveglia" di accompagnamento² abbiano menzionato la parola *colesterolo* quando hanno suggerito che le statine possono avere un ruolo nei confronti di mortalità e morbidità nelle malattie polmonari. I tipi di studi^{1,2} discussi o citati non possono provare un nesso di causa-effetto, tuttavia gli autori hanno proposto le statine come un promettente agente potenziale contro l'influenza, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) ed anche contro l'influenza aviaria.

Gli autori non hanno valutato i valori di colesterolemia basale che in precedenza si sono dimostrati associati in maniera inversa con le malattie polmonari: in una popolazione maschile si è trovata una associazione inversa statisticamente significativa tra la colesterolemia e l'ospedalizzazione per polmonite-influenza.³ Si è dimostrata una riduzione del rischio di circa il 25% per le morti da varie malattie respiratorie per ogni deviazione standard d'incremento del colesterolo (1,19 mmol/L);³ la riduzione del 16% nelle donne non raggiungeva la significatività statistica.

Gli autori^{1,2} hanno proposto trial randomizzati, anche se le stesse aziende farmaceutiche nelle avvertenze prescrittive del farmaco per l'ezetimibe/simvastatina (Vytorin; Merk/Schering-Plough Pharmaceuticals; North Wales, PA; Table 8)⁴ hanno già riportato tali dati [ovvero un aumento di 1,92 volte dell'incidenza di influenza associata ad infezioni del tratto respiratorio superiore nel gruppo simvastatina comparato a placebo ($p < 0,05$)].

L'uso di statina seleziona i soggetti sani o evita di selezionare i pazienti fragili con bassi valori di colesterolo, e mentre gli autori¹ hanno tentato di considerare gli effetti sulla mortalità, la mortalità totale rappresenta ancora un "osso duro da mordere" negli studi con statine, con la sola simvastatina che ha mostrato un beneficio a breve termine, come nell'"Heart Protection Study"⁵ e solo negli uomini. L'articolo di Frost e colleghi¹ ha riportato semplicemente un "healthy-user effect" perché è ben noto che bassi livelli di colesterolo non sono di alcun beneficio nella mortalità da tutte le cause^{6,7} o nelle malattie respiratorie in discussione.³

Eddie Vos, M Eng
Sutton, QC, Canada
Luca Mascitelli, MD
Comando Brigata Alpina "Julia"
Udine, Italia

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:67)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Luca Mascitelli, MD, Comando Brigata Alpina "Julia," Servizio Sanitario, Via S. Agostino, 8, Udine 33100, Italia; e-mail: lumasci@libero.it.

(CHEST 2007; 132:1408-1409)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007; 131:1006-1012
- 2 Mancini GB. Clarion call for trials assessing "cardiopulmonary" agents to reduce morbidity and mortality in inflammatory lung diseases. *Chest* 2007; 131:950-951
- 3 Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1191-1202
- 4 Vytorin prescribing information, Table 8. Available at: http://www.vytorin.com/vytorin/shared/documents/vytorin_pi.pdf. Accessed May 11, 2007
- 5 Heart Protection Study Collaborators Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-control trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
- 6 Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66:1087-1095
- 7 Ulmer H, Kelleher C, Diem G, et al. Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149,650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J Womens Health* 2004; 13:41-53

Risposta

All'Editor:

Abbiamo apprezzato le preoccupazioni insorte dalla contraddizione tra i risultati del nostro studio¹ ed uno studio precedente di Iribarren e coll.² che ha riscontrato un'associazione tra livelli elevati di lipidi plasmatici e ridotte ospedalizzazione e mortalità per polmonite/influenza e BPCO. Tuttavia, il loro studio ha usato un disegno "cross-sectional" che è più debole per valutare associazioni causali. Inoltre, la maggior parte dei risultati non era statisticamente significativa e, se stratificata per sesso ed età, inconsistente. Si è concluso che i loro risultati potevano essere spuri o anche secondari ad una causalità inversa. Se alti livelli di lipidi ematici fossero protettivi contro morbidità e mortalità per BPCO e influenza/polmonite, allora l'azione ipolipemizzante delle statine avrebbe dovuto portare a frequenze più elevate di ospedali-

zazioni e mortalità nei nostri soggetti in terapia con statina.

Vos e Mascitelli suggeriscono anche che sono già stati completati trials randomizzati. Tuttavia, le avvertenze prescrittive per ezitimibe/simvastatina non hanno dimostrato un'associazione tra l'uso di simvastatina e l'incidenza di influenza in un trial clinico.³ Tra coloro che hanno ricevuto simvastatina è stata diagnosticata l'influenza a 24 dei 1234 pazienti (1,9%), rispetto a 3 su 311 pazienti (1,0%) che hanno ricevuto placebo ($p = 0,33$, Fisher exact test). Non sono state riportate infezioni delle basse vie respiratorie.

A causa del basso numero di dati, non siamo in grado di escludere residui elementi che possano aver alterato i nostri risultati per mezzo di un "healthy-user effect". Tuttavia, non crediamo che quest'effetto possa giustificare completamente la forte azione protettiva che si è riscontrata, soprattutto nella prevenzione di morti associate a BPCO. Nel nostro studio, come in molti altri studi osservazionali sugli effetti dell'uso di statine, coloro in terapia con statina erano più anziani e con maggiore comorbidità rispetto ad i soggetti non in terapia con statina. Questo è un riscontro piuttosto paradossale se si deve considerare un "healthy-user effect". Uno dei motivi per cui raccomandiamo l'esecuzione di trials randomizzati per studiare gli effetti pleiotropici delle statine nella BPCO e nell'influenza è agevolare la prevenzione di fattori che alterino i risultati grazie ad un possibile "healthy-users effect".

Floyd Frost, PhD

Lovelace Respiratory Research Unit,
Albuquerque, NM

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:67-68)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Floyd Frost, PhD, Lovelace Respiratory Research Unit, 2425 Rodgecrest Dr Se, Albuquerque, NM 87108; e-mail: ffrost@lrri.org.

(CHEST 2007; 132:1408-1409)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007; 131:1006-1012
- 2 Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1191-1202
- 3 Vytorin prescribing information, Table 8. Available at: http://www.vytorin.com/shared/documents/vytorin_pi.pdf. Accessed June 4, 2007

Sesso e ossido nitrico esalato

All'Editor:

Abbiamo letto con interesse l'articolo di Olin e coll.¹ (novembre 2006) relativo all'influenza esercitata da altezza, età ed atopia sui livelli di ossido nitrico esalato (FENO) in un'ampia popolazione di adulti sani. Nei risultati gli Autori¹ affermano che il sesso non risulta essere associato con i livelli di FENO. Riteniamo che tale affermazione richieda un commento. Valutando l'analisi univariata dei dati, i livelli di FENO sono risultati essere più elevati nei maschi rispetto alle femmine: valore mediano (dal 25° al 75° per-

centile), 15,8 parti per bilione (ppb) [da 11,7 a 21,5] nelle femmine rispetto a 18,8 ppb (da 13,7 a 25,5) nei maschi ($p < 0,05$). In un modello di regressione lineare multipla gli Autori non hanno evidenziato alcuna associazione con il sesso, mentre i livelli di FENO sono risultati indipendentemente e positivamente associati con atopia, altezza, età, fumo di sigaretta, sintomi d'asma nell'ultimo mese ed all' utilizzo di steroidi inalatori.¹

Abbiamo recentemente pubblicato un articolo² nel quale, misurando i livelli di FENO in 204 adulti sani, non fumatori e non atopici con prove di funzionalità respiratoria nella norma secondo le raccomandazioni ATS/ERS,³ è stata documentata una differenza significativa ($p < 0,01$) nei valori di FENO confrontando maschi e femmine. Tra le possibili spiegazioni dei risultati trovati da Olin e coll.¹ potrebbe esserci l'effetto maggiore di altre variabili indipendenti sui livelli di FENO comparati con il sesso. È ben noto che il fumo di sigaretta e gli steroidi inalatori riducono marcatamente il FENO, mentre la condizione di atopia e/o di asma incrementano significativamente i livelli di FENO.⁴ Concordiamo che l'influenza dell'atopia, del fumo di sigaretta, dei sintomi asmatici e degli steroidi sui livelli di FENO sono più rilevanti rispetto al sesso; tuttavia riteniamo che i livelli di riferimento per FENO basati anche sul sesso, dovrebbero essere considerati nella gestione dell'asma per consentire il miglior controllo clinico possibile con la minor dose di terapia steroidea inalatoria.⁵

Mario Olivieri, MD

Dipartimento di Medicina e Salute Pubblica
Università di Verona
Verona, Italia

Massimo Corradi, MD

Dipartimento di Medicina Clinica, Nefrologia
e Scienze della Salute
Università di Parma
Parma, Italia

Mario Malerba, MD

Dipartimento di Medicina Interna
Università di Brescia
Brescia, Italia

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:68)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Mario Malerba, MD, Department of Internal Medicine, University of Brescia, I Medicina, Spedali Civili di Brescia, P.zza Spedali Civili n 1, Brescia, Italia; e-mail: malerba@med.unibs.it

(CHEST 2007; 132:1410)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Olin AC, Rosengren A, Thelle D, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130:1319-1325
- 2 Olivieri M, Talamini G, Corradi M, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (REVENO) study. *Respir Res* 2006; 30:94-99
- 3 ATS/ERS recommendations for standardized procedures for online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-930

4 Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84:731–765

5 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163–2173

Ossido nitrico esalato e sesso

All'Editor:

Siamo grati per i commenti relativi ad una nostra recente pubblicazione su *CHEST* (novembre 2006)¹ al Dr. Olivieri e coll. i quali suggeriscono che per i valori di riferimento dell'ossido nitrico esalato (FENO) dovrebbe essere considerato anche il sesso. Tuttavia questo aspetto non trova conferma nei dati provenienti dai nostri studi sulla popolazione generale.^{1,2}

Uno dei punti chiave nel nostro primo articolo era che il sesso non risultava correlato al FENO quando venivano considerati altri fattori.¹ Questi risultati erano basati sul modello della regressione multipla, una tecnica che viene normalmente applicata quando vi sono numerosi fattori che influenzano i risultati di una indagine. I risultati della nostra analisi univariata hanno mostrato una associazione tra sesso ed i livelli di FENO; tuttavia questi risultati hanno un valore limitato in quanto potrebbero essere influenzati da altri fattori tra cui l'altezza che influenza i livelli di FENO. Abbiamo esteso le nostre indagini e recentemente pubblicato i valori di riferimento per l'ossido nitrico esalato in soggetti sani, non fumatori escludendo i soggetti asmatici e sintomatici per asma, concludendo che, in questo campione considerato, l'ossido nitrico esalato non è risultato essere correlato al sesso.

Anna-Carin Olin, MD
Björn Bake, MD

Kjell Toren, MD, FCCP

Department of Occupational and Environmental Medicine
Sahlgrenska University Hospital
Göteborg, Sweden

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:69)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Kjell Toren, MD, Department of Occupational and Environmental Medicine, PO 414, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden; e-mail: Kjell.Toren@amm.gu.se

(CHEST 2007; 132:1410)

BIBLIOGRAFIA

1 Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319–1325

2 Olin AC, Bake B, Tore'n K. Normal equations for fraction of exhaled nitric oxide. *Chest* 2007; 131:1852–1856

I corticosteroidi potrebbero peggiorare il reflusso gastroesofageo in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica

All'Editor:

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è altamente prevalente nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (FPI).¹ Abbiamo letto con interesse lo studio di Raghu e coll. (marzo 2006) su 4 pazienti con FPI complicata da RGE.² Tutti i pazienti avevano rifiutato la terapia con corticosteroidi o con agenti immunomodulatori e sono stati trattati solo con farmaci anti-reflusso. Il RGE è stato diagnosticato tramite la misurazione del pH esofageo nelle 24 ore; se necessario, le dosi di farmaco sono state incrementate fino ad ottenere un'adeguata soppressione del reflusso, così come verificato ripetendo lo studio del pH esofageo. È stato interessante notare che i miglioramenti clinici della FPI coincidevano con l'introduzione o con l'aggiustamento della terapia anti-reflusso, mentre i peggioramenti in genere seguivano l'interruzione della terapia. Dopo un periodo medio di 4 anni dalla diagnosi, tutti i pazienti sono vivi e stabili. Gli autori hanno ipotizzato che la microaspirazione polmonare di goccioline di acido potrebbe favorire l'infiammazione con successiva fibrosi, e che questo circolo vizioso può essere interrotto dalla terapia anti-reflusso.

La FPI è abitualmente trattata con corticosteroidi orali. In realtà, secondo una recente revisione sistematica, non c'è evidenza di una loro efficacia.³ Inoltre, i corticosteroidi causano seri effetti collaterali che dovrebbero essere pesati contro i potenziali benefici, soprattutto nei pazienti più anziani e fragili.

È importante sottolineare che il prednisone orale ha direttamente peggiorato il reflusso nell'asma.⁴ Dal momento che tale effetto collaterale potrebbe realizzarsi anche in pazienti con FPI, sembrerebbe ragionevole sospendere i corticosteroidi non appena il RGE viene strumentalmente accertato. Molti clinici, invece, preferiscono aggiungere gli inibitori di pompa protonica ai corticosteroidi senza studiare il possibile sottostante RGE. In aggiunta, il RGE può essere l'unica causa di tosse cronica,⁵ ma questa condizione è spesso attribuita al peggioramento della FPI e, di conseguenza, erroneamente trattata aumentando le dosi di corticosteroidi. In conclusione, il ruolo dei corticosteroidi nella FPI dovrebbe essere rivisto anche alla luce del potenziale impatto negativo del RGE nella progressione di questa malattia.

Filippo Luca Fimognari, MD

Ruggero Pastorelli, MD

Unit of Respiratory Diseases

Division of Internal Medicine

ASL Roma G-Leopoldo Parodi-Delfino Hospital
Colferro, Roma, Italia

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:69)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Filippo Luca Fimognari, MD, Via F. Verdino 6/11A6-00159, Roma, Italia; e-mail: filippo.fimognari@virgilio.it

(CHEST 2007; 132:1719-1720)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136–142
- 2 Raghu G, Yang S, Spada C, et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129:794–800
- 3 Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD002880
- 4 Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increases esophageal acid contact times in patients with asthma. *Chest* 2002; 121:625–634
- 5 Brown KK. Chronic cough due to chronic interstitial pulmonary diseases: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:180S–185S

Risposta

All'Editor:

In effetti, è ben noto ai clinici che i pazienti trattati con corticosteroidi orali, indipendentemente dall'indicazione, manifestano nuovi sintomi o peggioramento del reflusso gastroesofageo (RGE). Infatti, parecchi pazienti assumono anche farmaci da banco (senza ricetta) per tali sintomi durante la somministrazione di corticosteroidi e molti clinici prescrivono i farmaci per sopprimere sintomi di RGE in pazienti in terapia corticosteroidica.

Nel contesto della gestione della fibrosi polmonare idiopatica (FPI), il vecchio uso dei corticosteroidi è evoluto verso uno standard di cura senza prove sostenute da ben disegnati trials prospettici, in cui l'efficacia e la sicurezza di questo regime terapeutico siano state dimostrate dal confronto con soggetti di controllo trattati con "vero placebo". Quindi, le osservazioni e le preoccupazioni sollevate da Fimognari e Pastorelli al nostro articolo¹ sono adeguate. Poiché non si sa se qualsiasi regime terapeutico attualmente in uso nella FPI (corticosteroidi compresi) è efficace in confronto con un trattamento non specifico, e non esistendo alcuna prova che supporti il trattamento di soli corticosteroidi per la FPI, si spera che l'abitudine di prescrivere i soli corticosteroidi svanisca presto, mentre si cercano evidenze su trattamenti realmente efficaci per la FPI.²

Dal momento che la prognosi legata alla diagnosi di FPI è scarsa, e non essendo stato ancora identificato un regime terapeutico sicuro ed efficace, è opportuno fare diminuire e/o evitare ulteriori rischi e minimizzare l'insorgenza di altre patologie nei pazienti che affrontano questa malattia mortale. Sebbene i risultati di un recente trial clinico favoriscano l'uso combinato di N-acetil-cisteina (NAC) + azatioprina + prednisone rispetto a prednisone + azatioprina [the Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual (IFIGENIA) study, realizzato in Europa e pubblicato da Demedts e coll.],³ ed un precedente trial⁴ abbia suggerito i potenziali benefici di prednisone + azatioprina rispetto al solo prednisone, non è noto se

tali regimi che includono il prednisone migliorino la prognosi dei pazienti con FPI rispetto a soggetti di controllo che non ricevono alcun trattamento (i soggetti di controllo con "vero placebo").

Malgrado la cautela nell'interpretazione dei risultati dei trials clinici nella FPI e la mia richiesta di evitare l'uso di regimi terapeutici privi di ferme evidenze,^{2,5} le preoccupazioni sollevate da Fimognari e Pastorelli sono da apprezzarsi, poiché l'attuale consenso internazionale⁶ ed i risultati dello studio IFIGENIA tenteranno i clinici a continuare a provare i corticosteroidi con o senza le combinazioni con agenti come azatioprina o NAC.

Quindi, la possibilità di aumentato rischio di comorbidità e di progressione di FPI, ammesso che l'ipotesi del RGE che contribuisce alla FPI regga, è molto importante. Mentre si spera che trials clinici forniscano la prova necessaria per sostenere un regime terapeutico specifico per la FPI, il giuramento di Ippocrate e l'antica filosofia di "non fare danni" dovrebbero essere rispettati nella gestione di tali problematiche cliniche.

Ganesh Raghu, MD

University of Washington Medical Center
Seattle, WA

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:70)

Gli autori non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Ganesh Raghu, MD, University of Washington Medical Center, University of Washington, Chief Chest Clinic, BB1253, Box 356522, Dir Lung Trans, Seattle, WA 98195-6522; e-mail: raghu@u.washington.edu

(CHEST 2007; 132:1719-1720)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Raghu G, Yang S, Spada C, et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129:794–800
- 2 Raghu G. Idiopathic fibrosis treatment: options in pursuit of evidence-based approaches. *Eur Respir J* 2006; 28:463–465
- 3 Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2229–2242
- 4 Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:291–296
- 5 Johnson WC, Raghu G. Clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis: a word of caution concerning choice of outcome measures. *Eur Respir J* 2005; 26:755–758
- 6 Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646–664