

LA RASSEGNA INTERNAZIONALE DI GIANNI BALZANO

Il rischio di ospedalizzazione e di asma quasi-letale e letale in relazione alla percezione della dispnea

Effetto del budesonide sulla percezione della broncocostrizione indotta in soggetti con asma

(Gianni Balzano)

Utilità dei livelli ematici di Rifampicina nel trattamento e follow up dei pazienti con tubercolosi lentamente responsiva

Diagnosi sierologica di infezione da Legionella spp nella riacutizzazione di BPCO

(Renato De Tullio)

Modificazione dell'abitudine tabagica e rischio di asma.

Uno studio longitudinale

Per quali patologie i pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno sono trattati prima della diagnosi?

(Maria Pia Foschino)

IL RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE E DI ASMA QUASI-LETALE E LETALE IN RELAZIONE ALLA PERCEZIONE DELLA DISPNEA

The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea

Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P.

CHEST 2002; 121: 329-33

EFFETTO DEL BUDESONIDE SULLA PERCEZIONE DELLA BRONCOSTRIZIONE INDOTTA IN SOGGETTI CON ASMA

Effect of budesonide on the perception of induced airway narrowing in subjects with asthma

Salome CM, Reddel HK, Ware SI, et al.

Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 15-21

È confermato che una ridotta percezione della dispnea espone il paziente ad un aumentato rischio di attacchi asmatici minacciosi per la vita. Gli steroidi per via inalatoria, accanto ai ben noti effetti favorevoli sull'infiammazione, sull'iperresponsività e sull'ostruzione delle vie aeree, possiedono anche la capacità di aumentare il grado di percezione della dispnea, contribuendo a ridurre il rischio di asma grave.

Come abbiamo avuto modo di affermare in altre occasioni, il grado di percezione della dispnea rappresenta un elemento di cruciale importanza nella presentazione ed evoluzione della malattia asmatica. Basta pensare che le attuali classificazioni di gravità e i conseguenti schemi terapeutici dell'asma sono, in larga misura, basati sul livello dei sintomi e che questi ultimi, oltre, naturalmente, che dal livello di gravità oggettiva dell'ostruzione bronchiale, sono fortemente influenzati dal grado di percezione della dispnea da broncocostrizione. Inoltre, un alto grado di percezione

della dispnea può condizionare negativamente il livello di qualità di vita del paziente, in quanto è responsabile di un'abnorme amplificazione dei sintomi, mentre un basso grado di percezione espone il paziente al rischio di attacchi gravi o letali, in quanto ritarda il ricorso a farmaci e cure mediche.

I due articoli che riportiamo riguardano diversi aspetti e comportano alcune implicazioni pratiche della variabilità del grado di percezione della dispnea dimostrabile fra pazienti con asma.

Il primo studio si propone di verificare prospetticamente in un gruppo di pazienti asmatici se il grado di percezione della dispnea è in qualche modo in relazione col rischio di ospedalizzazione per asma e col rischio di asma subletale o letale. In effetti, l'argomento era già stato affrontato in precedenza in uno studio giapponese pubblicato sul New England Journal of Medicine nel '94, che aveva dimostrato, solo, però, retrospettivamente, che in un gruppo di pazienti reduci da attacchi asmatici subletali era presente una ridotta percezione della dispnea, oltre che una ridotta risposta ventilatoria alla ipossiemia e ipercapnia.

In un gruppo di 113 pazienti con asma stabile viene misurato, ogni tre mesi per la durata di due anni, il grado di percezione della dispnea col metodo della respirazione contro carichi resistivi progressivamente crescenti. Nel corso del periodo di studio vengono registrati gli episodi di ospedalizzazione per asma e di asma subletale, nonché i casi di morte per asma. Solo per le prime quattro settimane vengono, inoltre, registrati il PEF pre-broncodilatatore del mattino, il tipo di trattamento antiasmatico praticato su base regolare e il consumo di broncodilatatori al bisogno. I risultati, come vedremo, confermano in pieno l'ipotesi iniziale. In confronto con un gruppo di 100 soggetti normali esaminati in precedenza, dei 113 pazienti studiati 17 (15%) mostrano un grado di percezione della dispnea più elevato del normale, mentre 29 pazienti (26%) mostrano un

grado di percezione ridotto. L'incidenza di asma grave nei pazienti con percezione ridotta risulta più elevata rispetto ai pazienti con percezione normale, ma non significativamente diversa da quella riscontrata nei pazienti con percezione alta. Il consumo di broncodilatatori al bisogno risulta più basso negli ipoperceutori che negli iperperceutori, sebbene i primi presentino un peggior valore del PEF. E infine, nel gruppo di pazienti con bassa percezione rispetto a quelli con percezione alta o normale, si verifica un numero più elevato di visite di pronto soccorso e di ospedalizzazioni per asma, di attacchi d'asma subletale e di casi di morte per asma. Anche con metodo prospettico viene, pertanto, confermato che una ridotta percezione della dispnea causa un diminuito ricorso ai farmaci antiastmatici al bisogno e alle cure mediche e può predisporre ad attacchi d'asma minacciosi per la vita. Ne derivano alcune raccomandazioni pratiche. Innanzitutto, il grado di percezione della dispnea andrebbe misurato in laboratorio almeno una volta in ogni paziente asmatico. Una volta individuati, i pazienti con bassa percezione dovrebbero essere seguiti con particolare attenzione ed istruiti a riconoscere precocemente i sintomi di asma, possibilmente con l'ausilio di mezzi obiettivi, quali i misuratori di picco di flusso espiratorio.

Un altro aspetto interessante è quello della possibile interferenza dei farmaci antiastmatici col grado di percezione della dispnea nell'asma, argomento che viene preso in esame nel secondo degli studi qui riportati. Premesso che, alla luce di alcuni precedenti studi, in verità non sempre fra loro concordanti, l'infiammazione delle vie aeree nell'asma è considerata come un fattore di modulazione del grado di percezione della dispnea, sono abbastanza carenti in letteratura studi riguardanti l'effetto sulla percezione di farmaci ad attività antiinfiammatoria, in particolare dei corticosteroidi per via inalatoria. Ed è proprio questo l'argomento affrontato nell'articolo che intendiamo commentare e che proviene

dal famoso gruppo di ricercatori australiani facente capo alla compianta Ann Woolcock.

Lo studio riguarda 35 soggetti con asma moderatamente severo non ben controllato dalla terapia, ai quali viene assegnato un trattamento inalatorio con budesonide, 1600 oppure 3200 mcg/die per 8 settimane, seguito da un trattamento con 1600 mcg/die per altre 8 settimane; infine, in ogni paziente, lo steroide per via inalatoria viene progressivamente ridotto fino ad una dose minima, capace di tenere l'asma in una condizione di controllo clinico-funzionale. Inizialmente e dopo 8, 16, 24, 48 e 72 settimane di trattamento viene eseguito un test inalatorio con istamina, nel corso del quale viene registrato, su una scala di Borg, il grado di dispnea percepito dal paziente per ciascun livello di caduta del VEMS; il risultato viene espresso in termini di pendenza della retta di regressione risultante dalla relazione fra punteggio Borg (in ordinate) e caduta percentuale del VEMS (in ascisse). Espresso in tal modo, il grado di percezione della dispnea risulta aumentato già dopo le prime 8 settimane di trattamento con budesonide, e tale aumento rispetto al valore basale si mantiene sostanzialmente immutato per tutto il periodo di trattamento.

Naturalmente, in seguito al trattamento, migliorano anche l'ostruzione delle vie aeree, l'iperresponsività bronchiale e l'infiammazione, valutata, quest'ultima, sulla base del numero di eosinofili ematici e del livello sierico di ECP (proteina cationica eosinofila); tuttavia, nessuno di tali miglioramenti risulta correlato con l'entità di aumento del grado di percezione della dispnea, il che suggerisce che l'effetto di esaltazione della percezione posseduto dallo steroide sarebbe dissociato dalla sua attività antiinfiammatoria. Anche l'assenza di correlazione fra aumento del grado di percezione e dosaggio di budesonide assunto nel periodo di trattamento deporrebbe in tal senso. Si potrebbe pensare che lo steroide per via inalatoria, oltre che un effetto antiinfiammatorio, presenti

un'attività rivolta direttamente verso le terminazioni e le fibre neuronali afferenti responsabili della percezione della dispnea, ma il disegno sperimentale adottato nello studio non permette di trarre alcuna conclusione in merito. In ogni caso, qualunque sia il meccanismo d'azione, sembra abbastanza convincente la dimostrazione che il budesonide è capace di aumentare il grado di percezione della dispnea in pazienti con asma moderato, e ciò comporta alcune importanti implicazioni cliniche. Come accennato in precedenza, una maggiore percezione è responsabile di una sintomatologia accentuata e questo, di per sé, può peggiorare la qualità di vita del paziente, a meno che non si riesca, come è possibile solo in alcuni casi, ad eliminare completamente la causa dei sintomi, e cioè l'ostruzione variabile delle vie aeree; ma controllare completamente l'ostruzione dovrebbe significare eliminare infiammazione, iperresponsività e/o esposizione a stimoli asmogeni, il che non è facile. In particolare, l'aumento di percezione di dispnea può influenzare negativamente la compliance del paziente, solo, tuttavia, nelle prime fasi del trattamento steroideo, in quanto, paradossalmente, nelle prime settimane di trattamento il paziente potrebbe percepire, nonostante il miglioramento oggettivo della funzione respiratoria, un peggioramento dei sintomi e preferire, quindi, farmaci con più spiccato effetto sintomatico ma privi di attività antiinfiammatoria, quali i beta₂-agonisti. Ma, a parte questi marginali effetti negativi, più che altro teorici e di dubbia rilevanza clinica, l'aumento di percezione della dispnea indotto dal trattamento steroideo dev'essere visto come un risultato favorevole, in quanto consiste probabilmente nella restaurazione di un normale grado di percezione e, in ogni caso, evita al paziente pericolosi ritardi nel riconoscimento dei sintomi e lo mette al riparo dal rischio di attacchi d'asma minacciosi per la vita.

UTILITÀ DEI LIVELLI EMATICI DI RIFAMPICINA NEL TRATTAMENTO E FOLLOW UP DEI PAZIENTI CON TUBERCOLOSI LENTAMENTE RESPONSIVA

Utility of Rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy

Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Morton SE, Fountain F, Roy TM

Quillen College of Medicine, Memphis - USA
CHEST 2001; 120: 1520-1524

Circa il 5% dei pazienti con TB dimostrano una risposta lenta ed incerta al trattamento standardizzato. In questi soggetti, prima di intraprendere nuovi ed opinabili schemi terapeutici, si potrebbe verificare se il dosaggio ematico della Rifampicina sia nell'ambito del range terapeutico.

Tra le cause più invocate di insuccesso della terapia antitubercolare vi è stata, specie in passato, la scarsa compliance del paziente, attualmente "risolta" con la somministrazione supervisionata dei farmaci (DOT). Fermo restando la multiresistenza come possibile elemento di ritardo o di fallimento dell'obiettivo terapeutico, questo lavoro ci suggerisce un altro aspetto che dovrebbe inserirsi nel processo diagnostico-decisionale del pneumotisiologo. I colleghi di Memphis hanno osservato 124 pazienti con tubercolosi attiva senza fattori di rischio per multiresistenza. In sintonia con le linee guida hanno iniziato in tutti i casi la terapia con Rifampicina (RMP) 600 mg/die, Isoniazide (INI) 300 mg/die, Pirazinamide (PZA) 25 mg/kg/die ed Etambutolo (ETB) 25 mg/kg/die. La somministrazione è stata giornaliera per il primo mese, e successivamente bisettimanale, con aggiustamento della posologia per mantenere lo

stesso dosaggio su base settimanale per INI, PZA ed ETB, ma lasciando la RMP a 600 mg per somministrazione, come raccomandato. Dopo i primi due mesi di terapia con quattro farmaci venivano programmati i canonici quattro mesi con RMP ed INI. Sei dei 124 pazienti hanno presentato una risposta insufficiente, ovvero quadro clinico e lesioni radiologiche invariate e/o positività batterioscopica persistente dopo tre mesi di trattamento. In questi soggetti il dosaggio della RMP due ore dopo la somministrazione è risultato inferiore alla concentrazione tra 8 e 24 mcg/mL, ritenuta terapeutica. In cinque pazienti il dosaggio di 900 mg per somministrazione è stato sufficiente, mentre per uno di essi si è reso necessario incrementare la posologia fino a 1500 mg per somministrazione prima di ottenere concentrazioni ematiche terapeutiche.

Il dosaggio della RMP sierica è stato eseguito solo nei pazienti con riscontro clinico-batterologico di lenta o insufficiente risposta alla terapia, e non è stato eseguito nei pazienti che hanno invece avuto un decorso favorevole fin dall'inizio, e questo costituisce un grave bias. Gli Autori sottolineano peraltro giustamente che dal punto di vista clinico l'adeguamento posologico ha comunque determinato un netto miglioramento clinico-batterologico, giustificando le loro conclusioni.

Da notare che, nonostante l'incremento posologico, nessuno dei pazienti ha manifestato sintomi collaterali (flu-like syndrome), di frequente comparsa con elevati dosaggi di RMP, né si sono rivelate resistenze, nonostante il periodo prolungato, abbiamo detto oltre tre mesi, in media, di trattamento a dosaggio sub-ottimale di RMP.

Le cause della insufficiente concentrazione ematica non sono chiare. Gli Autori hanno indagato direttamente ed indirettamente alla ricerca di sindromi da malassorbimento enterico, di terapie concomitanti, anche da autoprescrizione, di consumo di alcolici, ma senza trovare alcuna motivazione giustificativa in nessuno dei sei pazienti.

Il messaggio è quindi quello di considerare l'esecuzione del dosaggio della RMP ematica nei pazienti con malattia suscettibile al farmaco, ma con inadeguata risposta clinica. Il ricordo va ad ormai antiche nozioni di inattivatori rapidi e lenti della INI che, in questo peraltro apprezzabile lavoro, non vengono minimamente citati.

DIAGNOSI SIEROLOGICA DI INFEZIONE DA LEGIONELLA SPP NELLA RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD

Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Boldur I

Soroka Medical Centre Beer-Sheva. Israele

Eur Respir J 2002; 19: 392-397

Il ruolo delle diverse specie di Legionella potrebbe essere maggiore del previsto nel determinare, da sole o in associazione con altri agenti patogeni, una riacutizzazione di BPCO. Si tratta di una segnalazione isolata, o un ampliamento delle procedure diagnostiche potrà modificare alcune nozioni che sembrano acquisite?

L'attenzione verso la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è ormai un dato di fatto da parte di ricercatori, clinici e amministratori delle risorse sanitarie.

È inutile qui ripetere dati già noti circa l'incidenza e le pesanti conseguenze economiche e sociali della malattia, particolarmente segnate dagli episodi di riacutizzazione. Molto si è anche scritto, quasi sempre con un ciclostilabile copia-incolla, circa la patogenesi e l'approccio terapeutico empirico, l'unico ragionevole in una condizione morbosa in cui l'accertamento etiologico è l'eccezione piuttosto che la regola. Ben vengano quindi i contributi che inducano all'approfondimento e che suggeriscano

nuove prospettive di applicazione nella pratica clinica. È questo il caso del lavoro di un gruppo che da molto tempo affronta l'aspetto diagnostico delle infezioni respiratorie in senso lato, utilizzando principalmente uno strumento non invasivo quale la sierologia. In questo lavoro sono stati considerati 240 ricoveri per riacutizzazione di BPCO, definite e catalogate secondo i criteri di Anthonisen, registrati in 213 pazienti in un arco di tempo di 16,5 mesi. In parallelo è stato valutato un gruppo di controllo costituito da 100 pazienti con patologia ortopedica, senza evidenze di malattie respiratorie acute. In tutti i pazienti è stato eseguito un ampio pannello di diagnostica sierologica (la metodica utilizzata è stata dell'immunofluorescenza indiretta) riguardante i patogeni respiratori più comuni, compresi virus respiratori, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, al momento del ricovero e dopo almeno due settimane (range 17-53 giorni). L'aspetto rilevante di questo studio è stato quello di aver esteso l'indagine a 41 sierogruppi di *Legionella* spp, che ha permesso di evidenziare, nel campione esaminato, una variazione tra i due prelievi di oltre 4 volte delle IgG e/o le IgM sieriche per *L. pneumophila* 1 in 9 pazienti (22%), ma anche in 4 casi (10%) per ciascuno dei sottotipi di *L. pneumophila* 4 e 12, *L. gormanii* e *L. jordanis*, in tre casi (7%) si è osservata la sieroconversione per i sierotipi di *L. pneumophila* 3, 6, 8, per *L. feleii*, *L. nautarum*, *L. micdadei* e, in un caso ciascuno (2%), per i sierotipi *L. pneumophila* 9 e 15, per *L. erythra*, *L. bozemanii*, *L. oakridgenesis*, *L. gratiana*, *L. londinensis*, per un totale di 50 sieroconversioni in 40 pazienti, dato che in 8 casi vi è stata sieroconversione per 2 diverse *L. spp*, e addirittura in un caso per 3 *L. spp*. L'incidenza quindi dell'infezione da vari sierotipi e specie di *Legionella*, è risultata di un elevatissimo 16,7% (40 casi su 240). In un cospicuo 65% di questi pazienti (26 su 40) si sono osservate con-

comitanti sieroconversioni anche per altri patogeni. Tra i virus: il Parainfluenzae tipo 2 in 9 casi (22%), tipo 1 in 2 casi, ancora in due casi il virus respiratorio sinciziale e l'Influenza tipo B, mentre in singoli casi si è osservata l'associazione con il virus influenza tipo A, Parainfluenzae tipo 3, e Adenovirus. Più rilevante l'associazione con infezioni batteriche e in particolare con lo Pneumococco (12 casi su 40, 30%), *Haemophilus influenzae* (4 casi, 10%), *Moraxella catarrhalis* (2 casi, 5%), *Mycoplasma pneumoniae* (3 casi, 7%). Dal punto di vista predittivo i 40 pazienti con infezione da *Legionella* spp sono risultati in tutto paragonabili ai 200 pazienti con riacutizzazione BPCO senza sieroconversione per *L. spp*; non significativi infatti sono risultati i valori di funzionalità respiratoria di base, il sesso, l'abitudine tabagica, l'uso o meno della terapia steroidea cronica inalatoria o sistemica, il numero o la gravità di precedenti episodi, esami di laboratorio, vaccinazione antiinfluenzale etc. Il gruppo con infezione da *Legionella* è risultato però di poco più giovane (64,6 vs 67,6 anni), con una pO_2 al ricovero più bassa (63,7 mmHg vs 68,4 mmHg) e con un ematocrito superiore al 50% nel 25% dei casi rispetto all'11% ($p < 0.03$). La presenza di infezione da *Legionella* non è risultata correlata né con il tipo di riacutizzazione (tipo I, II o III) di Anthonisen, né con sintomi gastroenterici, né con presenza o meno di febbre. Nei pazienti con *Legionella* però è stata più frequente l'artromialgia (55% vs 37%). Di reale interesse clinico però il dato che nessuno dei pazienti con *Legionella* ha avuto un esordio improvviso, nel giro di 12 ore, come invece registrato nel 29% dei casi non dovuti a *L. spp*, e di conseguenza riferivano una maggior durata della sintomatologia disnoica prima del ricovero (6,6 vs 5,0 giorni; $p < 0,01$). Il decorso dei due gruppi è risultato ugualmente sovrapponibile, con una percentuale simile di trasferimenti in UTIR (8% vs 9%) e una percentuale di mortalità (5% vs 2%) diffe-

rente ma non statisticamente significativa. Gli autori e l'editoriale di commento allo studio sottolineano alcuni aspetti che, forse già citati, meritano ulteriori riflessioni. Innanzitutto l'elevatissimo numero di sieroconversioni è certamente dovuto all'ampliamento del panel di indagini verso altre *L. spp.* I kit attualmente disponibili per la ricerca dell'antigene della *Legionella* nelle urine identifica solo la *L. pneumophila 1*, responsabile di meno di un quarto delle riacutizzazioni diagnostiche in questo studio (9 casi su 40; 22%). Il secondo punto di merito di questo lavoro è l'aver ottenuto tutti i secondi campioni di siero a distanza di almeno due settimane, cosa decisamente non comune anche perché il caso è ormai clinicamente risolto e un aggravio di controlli (e di spesa) viene normalmente considerato superfluo in quanto tardivo per il singolo paziente. Il commento di S. Ewing all'articolo, pur rilevando l'importanza della segnalazione, in pratica è la prima volta che si registra una rilevante presenza di *Legionella spp.* nelle riacutizzazioni di BPCO, resta relativamente cauto nel prospettare la necessità di includere una terapia antilegionella nel trattamento empirico di questi pazienti. Certamente sono necessarie ulteriori conferme anche mediante studi multicentrici per limitare possibili condizioni epidemico/endemiche di tipo locale, ma se il prossimo paziente con riacutizzazione riferisce un esordio lento, ed è un po' più ipossiemico, alla *Legionella spp.* come agente causale un pensiero lo farei.

MODIFICAZIONE DELL'ABITUDINE TABAGICA E RISCHIO DI ASMA. UNO STUDIO LONGITUDINALE

Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study

Godtrfredsen NS, Lange P, Prescott E, Osler M, Vestbo J

Eur Resp J 2001;18: 549-554

Gli Autori hanno valutato la correlazione tra la cessazione dell'abitudine tabagica e l'insorgenza di asma bronchiale in soggetti adulti, rilevando che tra gli ex fumatori l'incidenza di sintomi asmatici è più alta rispetto a soggetti mai fumatori.

È ancora controverso il ruolo del fumo di sigaretta quale fattore di rischio di asma bronchiale nell'adulto, anche se alcuni studi hanno dimostrato un aumento del rischio di asma nei fumatori. Gran parte dei dati della letteratura conferma che l'abitudine tabagica aumenta la severità della sintomatologia asmatica, e, secondo il Nurses Health Study, gli asmatici fumatori presentano maggiori probabilità di smettere di fumare rispetto a controlli non asmatici. Al contrario, il Lung Health Study ha dimostrato che non esiste alcuna correlazione tra peggioramento dei sintomi respiratori e cessazione dell'abitudine tabagica. Godtrfredsen e coll. hanno valutato in questo studio longitudinale la possibile correlazione tra cessazione del fumo e insorgenza di asma.

La popolazione studiata è stata selezionata dal Copenhagen City Heart Study (CCHS) un vasto studio epidemiologico sulla popolazione della città di Copenhagen, iniziato nel 1976 e conclusosi nel 1994. Il campione in esame era costituito da 10200 soggetti che hanno fornito informazioni circa la propria abitudine tabagica e i sintomi di asma alla prima visita e al follow-up dopo 5 anni e da 6814 soggetti che hanno preso parte anche ad un terzo controllo dopo 10 anni; circa 6500 soggetti non hanno portato a termine lo studio. Ogni soggetto esaminato è stato definito come: mai fumatore o ex fumatore o attuale fumatore.

I fumatori attuali hanno riportato quotidianamente le caratteristiche della propria abitudine tabagica e agli ex fumatori è stato chiesto per quanto tempo avessero fumato e da quanto avessero smesso (cutoff a 5 anni). Il numero di pacchetti/anno è stato calcolato per tutti i fumatori attuali

moltiplicando il numero degli anni di fumo per i grammi di tabacco consumati al giorno e dividendo il tutto per 20. Veniva inoltre valutata, con apposito questionario, la presenza di asma o di bronchite cronica.

Sono stati, inoltre, misurati il FEV₁ e la CVF, sia in valore assoluto che in percentuale del valore predetto. Ad ogni controllo è stata determinata la prevalenza complessiva della cessazione dell'abitudine tabagica, così come l'incidenza cumulativa di asma rispettivamente a 5 e a 10 anni. La correlazione tra cessazione del fumo e insorgenza di asma è stata studiata secondo un modello di regressione logistica multivariata. 1316 soggetti hanno smesso di fumare tra il primo ed il terzo controllo. Sono stati registrati 123 nuovi casi di asma tra la visita di base ed il primo follow-up (5 anni) e 289 nuovi casi di asma tra il primo ed il secondo follow-up (10 anni). Questi dati corrispondono ad un'incidenza cumulativa di asma a 5 anni (nuovi casi/popolazione a rischio) dell'1.2% e a 10 anni del 4.2%. L'incidenza di asma è stata più elevata tra i soggetti che avevano smesso da poco di fumare e tra i fumatori abituali. In questi gruppi era inoltre maggiormente compromessa la funzionalità respiratoria.

I fumatori abituali presentavano un aumentato rischio di sviluppare asma nel periodo compreso tra il controllo di base e il follow-up, mentre tale rischio risultava sovrapponibile nei soggetti astinenti e nei mai-fumatori ed era indipendente dall'età e dal sesso.

Iniziare a fumare tra i due controlli non mostrava una correlazione statisticamente significativa con l'insorgenza di asma.

Nell'ampia popolazione studiata da Godtrfredsen e coll., i soggetti che smettevano di fumare nel periodo compreso tra il primo ed il secondo controllo o tra il secondo ed il terzo controllo, presentavano un aumentato rischio di asma bronchiale rispetto ai mai-fumatori e agli astinenti. È stato inoltre rilevato che i fumatori abi-

tuali presentavano più alto rischio di sviluppare asma, sebbene tale correlazione fosse piuttosto debole. I risultati di questo studio confermano inoltre quelli già riportati dall'European Community Respiratory Health Survey (1999). In uno studio precedente (1995) Troisi et al. avevano rilevato che il rischio di asma in soggetti ex fumatori si riduceva entro 5 anni; altri studi inoltre hanno dimostrato gli effetti positivi che la cessazione del fumo determina sui sintomi respiratori.

Il Lung Health Study (LHS) ha dimostrato una ridotta prevalenza di tosse cronica entro un anno dalla cessazione dell'abitudine tabagica. Lo stesso studio, inoltre, ha anche evidenziato che soggetti con disturbi respiratori come tosse cronica e/o dispnea sarebbero meno motivati a smettere di fumare.

Alcuni Autori hanno studiato la correlazione tra tabagismo, sospensione del fumo e markers di flogosi bronchiale (es. iperreattività bronchiale). Uno studio di Hillerdal et al. ha riportato un peggioramento dei sintomi asmatici dopo la cessazione del fumo, e tale osservazione è stata attribuita ad uno stato di transitoria alterazione dell'equilibrio immunologico nelle vie aeree causato dall'astensione tabagica. Un lavoro più recente, di Jansen et al. (1999), ha dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di insorgenza di disturbi respiratori in maniera dose-dipendente. Lo studio ha, inoltre, rilevato che l'iperreattività bronchiale, soprattutto se associata ad eosinofilia, incrementa tale rischio. Al contrario, Godtrfredsen e coll. non hanno rilevato alcun meccanismo immunologico che possa giustificare i propri dati.

In conclusione, i risultati di questo studio indicano che gli ex fumatori hanno una incidenza più alta di sintomi asmatici rispetto ai mai-fumatori. Tuttavia, è probabile che sintomi di BPCO possano essere riferiti dai pazienti come sintomi di asma, per cui la correlazione tra sospensione del fumo e l'insorgenza di asma potrebbe essere attribuita ad una diagnosi impropria della malattia piuttosto che ad un effettivo nesso causale.

PER QUALI PATOLOGIE I PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DURANTE IL SONNO SONO TRATTATI PRIMA DELLA DIAGNOSI?

What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis?

R. Smith, J. Ronald, K. Delaive, R. Walld, J. Manfreda, M.H. Kryger

Chest 2002; 121: 164-172

I pazienti affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive durante il Sonno (OSAS) sono dei cospicui fruitori delle risorse del sistema sanitario, non solo al momento della diagnosi, ma anche negli anni precedenti ad essa.

L'OSAS, una sindrome di comune riscontro che interessa il 2-4% della popolazione generale adulta, è ancora poco conosciuta dalla classe medica, spesso sottodiagnosticata e non adeguatamente trattata. Conseguentemente esiste il rischio concreto che questa condizione possa collocarsi ad un livello di "bassa priorità" nei sistemi che approntano ed erogano risorse sanitarie. Il paziente affetto da sleep apnea riferisce spesso una lunga storia di disturbi riconducibili all'ampio spettro di affezioni in qualche modo associate all'OSAS, per cui è documentata (Kryger e all. *Sleep* 1996) un'incrementata richiesta di servizi e prestazioni sanitarie non solo al momento della diagnosi (e del trattamento), ma anche negli anni precedenti ad essa. È anche dimostrato (Bahammam e all. *Sleep* 1999) che tale richiesta si riduce significativamente nei pazienti OSAS adeguatamente trattati, soprattutto in termini di visite mediche e di giorni di degenza ospedaliera. Sebbene condizioni come l'obesità e le affezioni cardiovascolari sono di frequente riscontro nell'OSAS, non si conosce ancora oggi quali siano le specifiche ricadute di queste comorbidità in termini di utilizzo di servizi sanitari in questa tipologia di

pazienti. Gli autori di questo interessante studio hanno cercato di verificare e quantificare le risorse erogate da un sistema sanitario evoluto quale quello di una regione del Canada (Winnipeg), in soggetti affetti da OSAS, nei cinque anni precedenti la diagnosi.

Lo studio, di tipo caso-controllo, ha confrontato 773 pazienti OSAS e soggetti controllo relativamente all'età, sesso, aree di residenza, visite mediche allo scopo di confermare l'ipotesi che è proprio l'ampio spettro di affezioni OSAS-correlate a giustificare il maggiore impiego di risorse sanitarie rispetto ai soggetti controllo.

Quali marcatori di utilizzo risorse sono state considerate le tariffe mediche, le visite e le notti trascorse in regime di ricovero in ospedale: i pazienti OSAS sono risultati fruitori in maggior percentuale (dal 23 al 50%), rispetto ai controlli.

Dall'analisi delle diagnosi formulate nel periodo considerato, i soggetti OSAS erano a più elevato rischio di affezioni cardiovascolari (ipertensione arteriosa, cardiopatia congestizia e aritmie), malattie polmonari croniche ostruttive e depressione.

Il sesso femminile era prevalentemente associato a queste ultime due condizioni, contrariamente al sesso maschile, maggiormente esposto al rischio di patologie cardiovascolari.

Al fine di poter meglio definire i parametri predittivi di utilizzo delle risorse sanitarie, sono stati valutati nel campione OSAS il ruolo sia dell'obesità quale fattore confondente che dell'Indice di Massa Corporea (BMI), sesso, età, severità dell'ipossiemia notturna, Indice Apnea/Ipopnea (AHI) e Scala di Sonnolenza secondo Epworth (ESS) quali fattori di rischio indipendenti. Dalla stratificazione dei pazienti OSAS in categorie predefinite secondo la gravità del BMI, è emerso che non c'erano differenze nell'utilizzo di prestazioni mediche tra OSAS normopeso e gli altri gruppi con differente grado di obesità; un trend indicativo di aumentata richiesta di risorse era invece evidente se si consideravano solo gli

OSAS in sovrappeso e francamente obesi (BMI > 25).

Tra i parametri considerati, oltre l'età, anche il BMI risultava possedere un significativo potere predittivo di condizioni morbose OSAS-correlate; l'AHI, ESS e Tempo Totale di Sonno con $\text{SaO}_2 < 90\%$ (TST < 90%) invece avevano scarsa valenza in tal senso. La migliore equazione predittiva di domanda di risorse mediche includeva l'età, il sesso e il BMI.

Dai risultati ottenuti, consegue che il malato OSAS è una particolare tipologia di paziente, in quanto portatore di diverse condizioni morbose, rilevabili ancor prima della diagnosi polisomnografica di sleep apnea; il rischio che si possono formulare diagnosi non corrette o non appropriate (spesso sulla base di una scarsa conoscenza della sindrome) è di fatto reale, anche per l'esistenza di sintomi di comorbidità che "crociano" con quelli dell'OSAS.

26 Circa il ruolo giocato dall'obesità, rimane ancora aperta la questione se l'OSAS induca la comparsa di affezioni cardiovascolari (es: ipertensione) come fattore di rischio indipendente e in ogni modo diverso da altri fattori di confondimento quali l'obesità, o se considerare quest'ultima come fattore in grado, *di per sé*, di aumentare la morbilità cardiovascolare in questi pazienti. La maggior parte degli esperti appare al momento d'accordo sul fatto che l'OSAS contribuisca in modo indipendente allo sviluppo dell'ipertensione, come peraltro affermato in uno dei più noti studi epidemiologici sull'argomento (*Nieto e all. JAMA 2000*), che pone in risalto il ruolo della sleep apnea come uno dei possibili meccanismi in grado di promuovere ipertensione nell'obeso.

Gli autori sottolineano che l'impatto del BMI sull'intero campione di OSAS, come indice predittivo era modesto in termini di richiesta di risorse sanitarie e soggetti obesi non necessariamente si sottoponevano con maggior frequenza a indagini e trattamenti sanitari. Invece considerando i differenti livelli di gravità del BMI, emerge

che proprio per il normopeso si realizzano i tassi di spesa sanitaria più alti, a dimostrazione che anche questo tipo di soggetto può essere affetto da sleep apnea (sulla base di malformazioni delle vie aeree superiori e del massiccio facciale) e viceversa non esserlo i soggetti obesi.

Anche l'AHI è un indice lineare di severità dell'OSAS imperfetto, evidenziando una volta di più che non esiste, secondo gli autori, un parametro che sia in grado di definire adeguatamente la gravità della sindrome e quindi predire l'entità delle misure medico-sanitarie che verranno richieste al sistema sanitario.

Il dato più significativo che emerge dallo studio riguarda i costi della spesa sanitaria finalizzati alla diagnosi e al trattamento delle malattie cardiovascolari nel paziente OSAS e specialmente dell'ipertensione arteriosa. La spesa farmaceutica per terapie antiipertensive nel campione esaminato era più elevata rispetto a quella di soggetti non-OSAS anche in termini di prescrizioni annue.

Un ultimo aspetto riguarda la depressione, una non infrequente comorbidità associata alla sleep apnea; dallo studio risulta che la depressione nell'OSAS viene affrontata con una spesa, soprattutto in termini di farmaci antidepressivi, sicuramente superiore rispetto a quella che grava su soggetti depressi di controllo. Le cause di questa anomalia andrebbero ricercate nella difficoltà di sottoporre a psicoterapia soggetti chiaramente sonnolenti, astenici e apatici come spesso si presentano i pazienti affetti da sindrome delle apnee notturne, più complianti verso una terapia farmacologica, che in ogni caso incide notevolmente in termini di prescrizioni annue.

Infine, bisogna anche considerare il rischio che il paziente OSAS possa essere sottoposto ad un regime farmacologico antidepressivo per una malattia che potrebbe non avere, poiché alcuni dei sintomi classici dell'OSAS (ipersonnia diurna e astenia) sono comuni a quelli che identificano uno stato depressivo.