



Dagli Abstract ATS 2003 Seattle, 16-21 maggio

La forza del quadricipite femorale è inversamente correlata all'infiammazione sistemica nella BPCO

Quadriceps Force Is Negatively Related to Systemic Inflammation in COPD

MA Spruit, R Gosselink, T Troosters, A Kasran, G Gayan-Ramirez, P Bogaerts, R Bouillon, M Decramer. Dept. of Rehabilitation Sciences, Faculty of Physical Education and Physiotherapy, Katholieke Universiteit Leuven; Respiratory Division and Lab. of Pneumology, University Hospital Gasthuisberg; Lab. of Experimental Immunology; Lab. of Endocrinology, Leuven, Belgium

Razionale: La debolezza del muscolo scheletrico è di origine multipla nella BPCO. È stato ipotizzato che la forza del muscolo scheletrico è inversamente correlata con i livelli sierici di TNF- α e di IL-6. Una limitata evidenza ha mostrato che CXCL8 potrebbe svolgere un ruolo nella fisiopatologia della perdita di muscolo scheletrico. Questo aspetto non è stato mai studiato nella BPCO. Quindi, scopo di questo studio è stato valutare le associazioni tra la forza del quadricipite e i livelli sistemici di IL-6, CXCL8 e TNF- α nella BPCO.

Metodi: In 34 pazienti con BPCO ricoverati in ospedale (giorno 3, FEV₁: 40 \pm 17%), 13 pazienti clinicamente stabili (FEV₁: 50 \pm 15%) ed in 10 soggetti anziani sani (FEV₁: 107 \pm 10%) venivano determinati i livelli sistemici di IL-6, CXCL8 e TNF- α utilizzando un sistema di studio citometrico con beads dell'infiammazione nell'uomo. La forza del quadricipite femorale fu determinata usando un dinamometro Cybex-Norm.

Risultati: I pazienti ricoverati in ospedale avevano una QF più bassa (66 \pm 22%) e un livello di CXCL8 più alto (mediana: 6.1 (4,5-8,3) pg/ml) quando paragonati ai pazienti stabili (QF: 86 \pm 16%; CXCL8: 3.8 (3,1-5,0) pg/ml) e ai soggetti anziani sani (QF: 103 \pm 20%; CXCL8: 2.7 (2,1-3,1)

pg/ml). I livelli di IL-6 non differivano tra i 3 gruppi e quello di TNF- α non era misurabile. La QF era inversamente correlata al log di CXCL8 nei pazienti ricoverati in ospedale (r=-0,53, p=0,001) ed nei pazienti clinicamente stabili (r=-0,57, p=0,05).

Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che l'infiammazione sistemica contribuisce alla debolezza del muscolo scheletrico nei pazienti ricoverati in ospedale ed nei pazienti con BPCO clinicamente stabili.

Questo abstract è supportato da FWO grant #G.0237.01 e #G.0175.99, e FWO Levenslijn grant #7.0007.00. TT e GGR sono allievi post-dottorato del FWO.

Infiltrazione del muscolo liscio da parte di neutrofili nelle vie aeree periferiche di fumatori

Neutrophil Infiltration of Smooth Muscle in Peripheral Airways of Smokers

S Baraldo, G Turato, C Badin, A Papi, GL Casoni, B Beghè, E Balestro, A Palamidese, R Zuin, P Maestrelli, LM Fabbri, M Saetta. Universities of Padova; Ferrara; Modena and Reggio Emilia, Italy

In pazienti con asma un'infiltrazione da parte di mastociti nel muscolo liscio delle vie aeree è stato riportato recentemente (NEJM 2002; 346: 1699-1705). Comunque, ancora si dibatte, se tale infiltrazione è una specifica caratteristica dell'asma o una caratteristica generale delle malattie ostruttive delle vie aeree. Al fine di rispondere a tale domanda abbiamo analizzato la microlocalizzazione delle cellule infiammatorie nel muscolo liscio delle vie aeree di fumatori con BPCO. Campioni chirurgici furono ottenuti da 25 soggetti sottoposti a toracotomia per lesioni polmonari localizzate: 10 fumatori con sintomi di bronchite cronica e limitazione fissa al flusso nelle vie aeree (FEV₁: 66 \pm 3% pred), 6 fumatori asintomatici con normale fun-



ATS
2003

VISTI A
SEATTLE



COFFEE

zione polmonare (FEV_1 : $102 \pm 4\%$ pred) e 9 soggetti non fumatori asintomatici di controllo con normale funzione polmonare (FEV_1 : $106 \pm 6\%$ pred). Mediante immunostochimica abbiamo quantificato il numero di mastociti infiltranti il muscolo liscio delle vie aeree periferiche, così come il numero di neutrofili e di macrofagi che sono cellule rilevanti in questa malattia. Il numero di mastociti e macrofagi non era diverso nei tre gruppi esaminati, mentre il numero di neutrofili era aumentato significativamente sia nei fumatori con BPCO (54 , 9 - 93 cells/ mm^2) sia nei fumatori con normale funzione polmonare (33 , 11 - 77 cellule/ mm^2) quando paragonati ai non fumatori (6 , 0 - 38 cellule/ mm^2) ($p=0,0014$ e $p=0,017$ rispettivamente). In conclusione, a differenza dell'asma l'infiltrazione di mastociti nel muscolo liscio delle vie aeree non è una caratteristica della BPCO.

La microlocalizzazione selettiva dei neutrofili nel muscolo liscio delle vie aeree nei fumatori suggerisce un possibile ruolo per queste cellule nel rimodellamento delle vie aeree periferiche indotto dal fumo di sigaretta.

Questo abstract è supportato da MIUR ed Arca

Effetto del Formoterolo (Foradil® Aerolizer®) sulla tolleranza all'esercizio e l'iperinflazione dinamica in pazienti con BPCO

Effect of Formoterol (Foradil® Aerolizer®) on Exercise Tolerance and Dynamic Hyperinflation in COPD Patients

JA Neder, JP Fuld, RD Stevenson, T Overend, D Till, J Kottakis, SA Ward. Centre for Exercise Science and Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland; Dept. of Respiratory Medicine, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Scotland; Novartis Horsham Research Centre, Horsham, England

Razionale: Determinare l'effetto del formoterolo (Foradil® Aerolizer®) sugli indici di tolleranza all'esercizio in pazienti con BPCO da moderata a severa, con ostruzione al flusso nelle vie aeree.

Metodi: Studio effettuato in un solo cen-

tro, randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato, crossover con periodi di trattamento di 2x2-settimane (formoterolo 12mcg bid (F12) seguiti da placebo (Pbo), o viceversa) separati da un periodo di wash-out >2-giorni. Tutti i pazienti avevano una diagnosi di BPCO (criteri ATS) e una storia di fumo (>20 pacchetti-anno). La principale variabile di efficacia, analizzata mediante ANCOVA, era il tempo al limite della tolleranza (Tlim) durante esercizio al cicloergometro a carico costante ad alta intensità.

Risultati: 18 pazienti (42-75 anni, FEV_1 medio 1.023L) completarono lo studio. Il Tlim (media dei quadrati), che per F12 era 479s vs 349s per Pbo, con un miglioramento del trattamento di 130s (95% CI= da -1,18 a 261,79) a vantaggio di F12 ($p=0,0518$), non era statisticamente significativo. F12 ha migliorato l'iperinflazione dinamica, con un volume polmonare di fine espirazione che era di 0,134L meno del Pbo a Tlim ($p=0,0448$).

Conclusioni: Questo studio suggerisce che Foradil® apporta un miglioramento della tolleranza all'esercizio e dell'iperinflazione dinamica nei pazienti con BPCO.

Questo abstract è supportato da Novartis

Efficacia del Fluticasone in soggetti non-asmatici che presentano tosse persistente: un trial randomizzato placebo-controllato doppio-cieco

Efficacy of Fluticasone in Non-Asthmatics Who Present with Persistent Cough: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial

BP Ponsioen, WC Hop, NA Vermue, AM Bohnen, PN Dekhuijzen. Erasmus Medical Centre Dept. of General Practice, Rotterdam, Netherlands; Erasmus Medical Centre Dept. of Epidemiology & Biostatistics, Rotterdam, Netherlands; GlaxoSmithKline, Zeist, Netherlands; University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands

Razionale: Si pensa che la tosse persistente sia la conseguenza dell'iperreattività bronchiale (IB) e dell'infiammazione.

Abbiamo ipotizzato che la terapia antinfiammatoria potesse ridurre la tosse.

Metodi: Abbiamo arruolato soggetti senza asma sofferenti di tosse da almeno due settimane, in un trial randomizzato, placebo-controllato, con fluticasone propionato (FP) inalato via MDI somministrato due volte al giorno ad una dose di 500 mcg per due settimane. Misura di outcome principale era la media dello score della tosse quotidiana (0-6) durante la seconda settimana di trattamento.

Risultati: In un periodo di 16 mesi 418 di 10,262 adulti arruolati presentavano tosse persistente. 135/418 furono randomizzati, di questi 133 erano valutabili. Nel gruppo FP lo score della tosse si era ridotto da 3,8 al basale a 1,4 ($\pm 0,2$ sem) durante la seconda settimana di trattamento. Nel gruppo placebo questo era 3,8 e 1,9 ($\pm 0,1$ sem) rispettivamente. In totale la differenza era significativa ($p=0,012$). L'effetto di FP era presente solamente nei non-fumatori (64 per cento dei pazienti). Aggiustata rispetto al basale, la media dello score quotidiano della tosse con FP durante la seconda settimana nei non-fumatori era 0,9 punti (95% CI 0,4-1,3) più basso rispetto al placebo ($p < 0,001$). L'analisi dei giorni di trattamento separati nei non-fumatori ha mostrato che la media dello score quotidiano della tosse differiva in maniera significativa ($p < 0,05$) tra i due trattamenti a partire dal 5° giorno in avanti. Nei fumatori nessun effetto significativo di FP era osservato. La presenza di allergia, FEV₁ basso e IB non sembrano influenzare l'efficacia di FP.

Conclusioni: Un trattamento antinfiammatorio con FP riduce la tosse persistente in soggetti non-asmatici, specialmente nei non-fumatori.

Questo abstract è supportato da GlaxoSmithKline, Paesi Bassi

Budesonide/Formoterolo in un singolo inalatore migliora lo stato di salute complessivo in pazienti con BPCO senza incrementare i costi delle cure sanitarie

Budesonide/Formoterol in a Single Inhaler Improves Overall Health Status in Patients with COPD without Increasing Healthcare Costs

C-G. Löfdahl, E Andreasson, K Svensson, Å Ericsson. Dept. of Respiratory Medicine and Allergy, Lund University Hospital, Lund, Sweden; AstraZeneca R&D Lund, Lund, Sweden

Background: Il trattamento con Budesonide(B)/formoterolo(F) in un singolo inalatore (Symbicort®) determina un minor numero di esacerbazioni che richiedono intervento medico, migliora la funzione polmonare e la qualità di vita correlata allo stato di salute (HRQL) paragonato al trattamento con F, B e placebo (PL) in pazienti con BPCO (stadi GOLD IIB ed III). Nello stanziare risorse per le cure sanitarie, è anche importante considerare i costi di questi trattamenti.

Obiettivo e metodo: Un'analisi di economia correlata allo stato di salute che paragona B/F (2x160/4,5 mg bid) con F (2x4,5 mg bid), B (2x200 mg bid) e PL è stato effettuato su dati di uno studio clinico della durata di un anno, multinazionale, prospettico randomizzato, a gruppi paralleli fra 1022 pazienti con BPCO. La differenza nei costi per cure sanitarie (per es. le ospedalizzazioni, visite in pronto soccorso, visite dal medico di medicina generale, uso di farmaci oggetto dello studio e di farmaci concomitanti) associata coi diversi trattamenti è stata analizzata, usando unità di costo svedesi.

Risultati: I costi per le cure sanitarie erano numericamente, ma non in maniera statisticamente significativa, più bassi per B/F (Corone svedesi/anno: 22893) paragonati con F (33211), B (28134) e PL (29207). I risultati erano consistenti in quanto questo andamento non si modificava applicando unità di costo del Regno Unito (sterline/ anno: B/F 1595; F 2577; B 2748; PL 2044),

e analizzando i pazienti severi ($FEV_1 < 40\%$ del predetto) e quelli europei separatamente. **Conclusioni:** I miglioramenti nel numero delle esacerbazioni, nella funzione polmonare e nella HRQL con Symbicort (budesonide/formoterolo) sono stati ottenuti senza alcun aumento nei costi.

Questo abstract è supportato da AstraZeneca, Lund, Svezia

La combinazione di Salmeterolo/Fluticasone propionato determina un miglioramento nella funzione polmonare valutabile nelle 24 ore nella BPCO da moderata a severa

Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Produces Improvement in Lung Function Detectable within 24 Hours in Moderate to Severe COPD

J Vestbo, RA Pauwels, PMA Calverley, PW Jones, NB Pride, A Gulsvik, J Anderson, C Maden. Copenhagen, Denmark; Ghent, Belgium; Liverpool, England; London, England; Bergen, Norway; GlaxoSmithKline, England

Un trial clinico della durata di 1-anno (TRISTAN) in 1465 pazienti con BPCO da moderata a severa ha mostrato che la combinazione (SFC) di salmeterolo (SAL)/fluticasone propionato (FP) ha migliorato significativamente la funzione polmonare e i sintomi più dei componenti singoli o del placebo (PLA). Noi abbiamo analizzato dati da un diario quotidiano nei giorni 1-14 dall'inizio del trattamento allo scopo di stimare l'inizio del beneficio clinico.

Metodi: I pazienti (età media 63anni; FEV_1 45% del predetto; reversibilità al salbutamolo 4%) erano randomizzati in doppio cieco a ricevere SAL50mcg, FP500mcg, SFC50/500mcg, PLA via Diskus. Sono stati registrati il PEF mattutino, i sintomi e l'uso di salbutamolo.

Risultati: Al giorno 1, il miglioramento nella media del PEF, paragonato con PLA, era 16,1L/min per SFC ($p < 0,001$), 8,9L/m in per SAL ($p < 0,001$) e 4,2L/min per FP ($p=0,053$), e durante il corso dei giorni 1-14 le medie dei miglioramenti erano 25,0,

14,7 e 9,4L/min (ogni $p < 0,001$ vs PLA) rispettivamente. Il miglioramento con SFC era significativamente migliore che con FP o SAL da soli ($p < 0,001$) ed andava oltre la somma dei miglioramenti con ogni componente. SFC ha ridotto significativamente la media dello score della tosse (scala 0-3) di -0,161, la dispnea (0-4) di -0,275, la media dei risvegli notturni di -0,7/settimana e la mediana dell'uso di salbutamolo di 3,5 occasioni per settimana (ogni $p < 0,001$ contro placebo) durante il corso dei giorni 1-14; i miglioramenti della dispnea e dell'uso di salbutamolo erano superiori a SAL o FP ($p < 0,03$) mentre il miglioramento della tosse era superiore a FP ($p=0,038$).

Conclusioni: La combinazione di SAL 50mcg/FP500mcg ha migliorato rapidamente i sintomi e la funzione polmonare, che erano significativamente migliori rispetto ai singoli componenti. Il miglioramento della funzione polmonare era evidente già nelle 24 ore dall'inizio del trattamento.

Questo abstract è supportato da GlaxoSmithKline

Miglioramenti clinici con la combinazione Salmeterolo/Fluticasone propionato nella BPCO di differente gravità

Clinical Improvements with Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination in Differing Severities of COPD

PMA Calverley, RA Pauwels, J Vestbo, PW Jones, NB Pride, A Gulsvik, J Anderson, C Maden. Liverpool, England; Ghent, Belgium; Hvidovre, Denmark; London, England; Bergen, Norway; GlaxoSmithKline, England

Le analisi della funzione polmonare, dei sintomi e delle esacerbazioni sono state fatte in 1465 pazienti nello studio TRISTAN basato sulla gravità della BPCO per determinare l'efficacia della combinazione salmeterolo (SAL)/fluticasone propionato (FP) 50/500mcg (SFC). I pazienti (età media 63 anni; FEV_1 45% del predetto; reversibilità al salbutamolo 4%) erano randomizzati a ricevere SAL50mcg, FP500mcg,

SFC o placebo (PLA) via diskus bid. Al baseline 513 pazienti avevano un FEV₁ pre-broncodilatatore di >50% del predetto (media 60%) e 949 pazienti un FEV₁ <50% del predetto (media 36%). I miglioramenti della funzione polmonare erano:

DIFFERENZA TRATTAMENTO SFC-PLA NELLE SETTIMANE 1-52		
	FEV ₁ >50% predetto	FEV ₁ <50% predetto
Media Pre-dose FEV ₁ (mL)	176*	110*
Media Pre-dose FVC (mL)	209#	127#
Media PEF mattino (L/min)	34*	30*

*p <0,001 VS PLACEBO, FP DA SOLO, SAL DA SOLO;
#p <0,001 VS PLACEBO, p <0,055 VS FP E SAL DA SOLO.

SFC ha ridotto le esacerbazioni richiedenti steroidi orali del 24% (p=0,205 vs PLA) e del 43% (p <0,001 vs PLA) nei gruppi con FEV₁>50% e <50% del predetto rispettivamente. SFC ha ridotto anche significativamente il ricorso al salbutamolo, la dispnea e i risvegli notturni.

Conclusioni: SFC50/500mcg è stato significativamente efficace in ambedue le categorie di gravità di malattia, ma ha prodotto una riduzione più pronunziata delle esacerbazioni nei pazienti con BPCO più severa.

Questo abstract è supportato da GlaxoSmithKline

Compliance a lungo termine con la CPAP in pazienti con Apnea ostruttiva del sonno

Long Term Compliance with CPAP in Patients with Obstructive Sleep Apnea

H Kamel, MA Baltzan, M Palayew, R Dabrusin, D Small, N Wolkove. Mount Sinai Hospital, Montreal, QC, Canada

In questo studio noi abbiamo investigato la compliance a lungo termine e l'efficacia della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) in pazienti (pz) con apnea ostruttiva del sonno (OSA). Quaranta pz

con OSA diagnosticata, una media di 63,7 ±3,3 mesi prima, furono contattati e completarono un'intervista telefonica sull'uso della CPAP.

Caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi: età media 58±11 anni, maschi 35/40 (88%), indice apnea/ipopnea 58±11. All'epoca dell'intervista 22/40 (55%) pz riferirono di usare ancora la CPAP. Questi pz usarono la CPAP una media di 6,7±0,9 notti/settimana, e 6,5±1,7 ore/notte. In questi pz che ancora usavano la CPAP 21/22 (96%) riferirono di dormire bene, 18/22 (82%) di sentirsi bene, 16/22 (73%) di avere più energia e 19/22 (86%) di essere complessivamente soddisfatti del trattamento con la CPAP. Comunque, 18 pazienti (45%) non stavano usando la CPAP all'epoca dell'intervista. Cinque avevano provato la CPAP per una media di 13,7 (2,5-48) mesi, ma si erano fermati, (2 erano passati ad un apparecchio dentale, 2 avevano provato la sola perdita di peso e 1 non riusciva a tollerare la CPAP). Tredici pz (33%) non avevano acquistato mai una macchina CPAP nonostante gli fosse stato consigliato di farlo. I pz diedero una o più ragioni per la non-compliance incluse: l'antipatia per CPAP 7/13 (54%), il sentimento di non aver bisogno del trattamento 4/13 (31%), il voler perseguire trattamenti alternativi 4/13 (31%) e il costo 1/13 (8%).

Questi risultati suggeriscono una dicotomia impressionante nell'utilizzo e nella compliance alla CPAP. Pressocché la metà dei nostri pz non stava usando la CPAP ad un follow-up a lungo termine. La maggior parte di questi non avevano riempito mai la loro prescrizione originale. L'altra la metà dei pz osservata sembra aver aderito bene e continua a trarre beneficio dall'uso della CPAP.

Questo abstract è supportato da Mount Sinai Hospital Research Foundation

Risultati della terapia della sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno tramite elettrostimolazione

Results of Therapy of Sleep Apnea Syndrome by Electromyostimulation

A Ludwig, O Monzavifar, W Jordan. Dept. of Cranio-Maxillofacial Surgery, University of Göttingen, Goettingen, Germany; Dental Surgery, Hannover, Germany; Dept. of Psychiatry and Psychotherapy, University of Göttingen, Goettingen, Germany

Introduzione: Ci sono solamente pochi dati scientifici circa l'influenza dell'elettrostimolazione (EMS) sui parametri del sonno e la morfologia dei muscoli del pavimento della bocca in pazienti con sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno (OSAS).

Materiali e metodi: In 17 pazienti maschi con OSAS su un periodo di tempo di 4 settimane 2 volte al giorno fu applicata l'EMS endo-orale tramite l'apparato BMR Polystim 262 (Bio-Medical Research Company). Tutti i pazienti erano standardizzati prima e dopo 4 settimane nel laboratorio del sonno, essi furono studiati in due giorni consecutivi mediante polisomnografia e divisi in 3 gruppi secondo l'RDI: 1) RDI <10, 2) RDI 10 - 20, 3) RDI 21 a 40 e più alto. Inoltre, fu effettuata la misurazione volumetrica 3D-sonografica del m. genioioideo.

Risultati: I pazienti avevano un'età di 37-66 anni (media 52,2 anni). Il 24% aveva una OSAS lieve, il 65% moderata e l'11% severa. Dopo 4 settimane di stimolazione è stata provata una riduzione del RDI in tutti i gruppi del 34% (gruppo 1: RDI 34%, gruppo 2: 32%, gruppo 3: 46%) con un tasso di risposta del 76%. Nessun miglioramento (non-responder) dei parametri del sonno fu registrato solamente nel gruppo 1 e 2. Nelle misurazioni sonografiche un aumento di volume può essere provato dopo 4 settimane di stimolazione con una media del 7%, 8% e 8,3% (gruppo 1-3). In caso di alto volume iniziale (>12ml) dei muscoli, si possono registrare minori effetti dell'addestramento. 6 mesi dopo la terapia di stimolazione un aumento dei volumi del muscolo (media 39%) può essere trovato.

Conclusioni: L'EMS rappresenta una efficace, terapia noninvasiva della OSAS che dovrebbe essere applicata continuamente altrimenti ci si deve aspettare un rilasciamento dei muscoli.

Roflumilast - Un nuovo inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4, attivo per via orale, è efficace quanto il beclometasone dipropionato per via inalatoria trattamento dell'asma

Roflumilast - A New, Orally Active, Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor Has Equivalent Efficacy as Inhaled Beclomethasone Dipropionate in the Treatment of Asthma

J Bousquet, M Aubier, JL Izquierdo, A Albrecht, D Bredenbroeker, W Wurst. Hospital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France; Hospital Bichat, Paris, France; Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara, Spain; ALTANA Pharma AG, Konstanz, Germany

I farmaci antinfiammatori sono la pietra angolare della terapia dell'asma. Roflumilast è un nuovo inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4 (PDE4), attivo per via orale, che ha dimostrato proprietà antinfiammatorie ed è in sviluppo per il trattamento della BPCO e dell'asma. In questo studio, l'efficacia di roflumilast per via orale, una volta al giorno fu paragonato con quello di beclometasone dipropionato per via inalatoria (BDP) in pazienti con asma bronchiale.

In uno studio randomizzato doppio-cieco, crossover, furono inclusi 499 asmatici (età da 12 a 70 anni, FEV₁ da 50 a 85% pred., uso di un farmaco di salvataggio >1 puff/die, score dei sintomi quotidiani di asma >1).

I pazienti furono randomizzati a ricevere sia una dose quotidiana di roflumilast 500 mg o BDP 400 mg (200 mcg due volte al giorno) per 12 settimane. Roflumilast e BDP migliorarono significativamente la funzione polmonare (p <0,001) come misurato dalla spirometria: la media del cambiamento vs baseline (media ± std err) nel valore di FEV₁ era 0,30±0,04 L e 0,37±0,03 L, nel valore di FVC 0,30±0,04 L e 0,36±0,04 L,

e nel valore del PEF mattutino $21,59 \pm 4,32$ e $26,94 \pm 3,99$ L/min per roflumilast e BDP, rispettivamente. Roflumilast e BDP ridussero significativamente l'uso del farmaco di salvataggio e lo score dei sintomi di asma in maniera simile ($p < 0,001$). L'analisi statistica mostrò che roflumilast non è inferiore a BDP. Roflumilast è efficace nel trattamento di pazienti con asma bronchiale ed determina un miglioramento significativo e clinicamente rilevante dei parametri di funzione polmonare e dei sintomi di asma. L'efficacia terapeutica del roflumilast, una volta al giorno per via orale (500 mg/d) è comparabile a BDP inalatorio, due volte al giorno (400mcg/die).

Questo abstract è supportato da ALTANA Pharma AG

La lidocaina idrofluorocarburo 134a (HFC) inalatore predosato (MDI) nell'asma prednisone dipendente

32

Lidocaine Hydrofluorocarbon (HFC) 134a Metered Dose Inhaler (MDI) in Prednisone Dependent Asthma

M Duong, M Morris, AM Wilson, MB Dolovich, FE Hargreave. Firestone Institute for Respiratory Health, Hamilton, ON, Canada

Razionale: La lidocaina (LI) può ridurre l'infiammazione eosinofila delle vie aeree e ha un effetto risparmiatore di steroide nell'asma corticosteroide dipendente. Noi esaminammo gli effetti di LI inalata sull'infiammazione delle vie aeree nel permettere una riduzione delle dosi di prednisone in pazienti con asma severo e bronchite eosinofila.

Metodi: Questo era uno studio randomizzato, placebo-controllato, doppio-cieco, crossover, con visite mensili per monitorare i marcatori dell'infiammazione, la funzione polmonare e la riduzione delle dosi di prednisone fino alla presentazione di una esacerbazione eosinofila. Una dose di 16mg (8 puff) HFC 134a LI con inalatore predosato (MDI) via Aerochamber Plus (AC+™) fu somministrata QID. 5 soggetti furono randomizzati e 2 soggetti interrompevano il protocollo più tardi a cau-

sa dell'intolleranza a LI e alla pianificazione del trattamento.

Risultati: Per i 3 soggetti, le caratteristiche al baseline (range) erano: 42-51 anni, FEV₁ 56-106% pred, PC20 0.96-32mg/ml, dosi di prednisone 5-25mg, eosinofili nello sputo 0-7,0%. Il trattamento con LI fu associato con una probabilità più bassa di riduzione del prednisone comparata al placebo (25% vs 100%). Questo era probabilmente dovuto a un eccessivo verificarsi di lievi esacerbazioni neutrofiliche ed eosinofiliche. Effetti collaterali riportati con il trattamento con LI erano intorpidimento dell'orofaringe e gusto amaro (n=3), broncospasmo (n=1) e disfunzione laringea (n=2).

Conclusioni: HFC 134a lidocaina MDI non mostrò di essere migliore del placebo nel permettere una riduzione delle dosi di prednisone e nel sopprimere l'infiammazione eosinofila. Inoltre, fu scarsamente tollerato in questo gruppo di soggetti.

Questo abstract è supportato da Ontario Thoracic Society

Lo stress ossidativo è implicato nella ridotta tolleranza all'esercizio nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva?

Is Oxidative Stress Implicated in Reduced Exercise Tolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease?

C Koechlin, A Couillard, D Simar, P Chanez, M Bellet, JP Cristol, C Préfaut. Laboratoire de Physiologie des Interactions, CHU, Montpellier, France; Laboratoire Sport, Performance, Santé, UFR STAPS, Montpellier, France; Clinique des Maladies Respiratoires, INSERM U454, Montpellier, France; Laboratoire de Biochimie et Biologie des Lipides, IURC, Montpellier, France

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare in maniera randomizzata e in doppio-cieco se lo stress ossidativo è implicato nell'intolleranza all'esercizio fisico nei pazienti con BPCO. Dopo una dose orale di 1800mg al giorno di N-acetilcisteina (NAC) o placebo (PLA) per 4 giorni, 9 pazienti con BPCO da lieve a severa effettuavano un test dinamico di resistenza del quadricipite contro un carico che

corrisponde al 40% della massima forza un'ora dopo l'ultima dose di 600mg. Campioni di sangue venoso furono raccolti prima (T0) e 6 ore (T6) dopo l'esercizio. A riposo, il trattamento con NAC ha determinato una significativa riduzione del rilascio di anione superossido da parte di fagociti stimolati e riduzione dei livelli di sostanze TBARS ($P < 0,05$). Nessun cambio era osservato sul sistema antiossidante. Il trattamento con NAC ha aumentato il tempo di endurance del 25% nei pazienti (208 ± 23 vs 167 ± 19 secondi; $p < 0,05$). L'esercizio locale ha indotto un aumento significativo dei livelli di sostanze TBARS a T6 con PLA ($p < 0,05$) mentre nessun cambio fu osservato con NAC. Questo studio mostra che un trattamento con NAC riduce l'alterazione dell'equilibrio pro-ossidanti e antiossidanti dei pazienti con BPCO, migliora il tempo di endurance e previene lo stress ossidativo "esercizio indotto". Lo stress ossidativo sembra essere implicato nella ridotta tolleranza all'esercizio nei pazienti con BPCO.

Effetto sulla crescita in bambini trattati con budesonide per via inalatoria: risultati dallo studio START

Effect on Growth in Children by Inhaled Budesonide: Results from the START Study

S Pedersen, R Pauwels, W Busse, W Tan, Y-Z Chen, C Lamm, P O'Byrne. Kolding Hospital, Denmark; Ghent University Hospital, Belgium; University of Wisconsin, Madison; National University of Singapore, Singapore; Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China; AstraZeneca R&D, Sweden; McMaster University, Hamilton, Canada.

Razionale: START, un trial randomizzato, doppio cieco della durata di 3 anni, ha incluso 1243 ragazze e 1695 ragazzi di età tra 5 e 15 anni con asma lieve persistente per stimare l'effetto di un precoce intervento con budesonide (BUD) sul corso della malattia.

Metodi: I pz ricevettero BUD (Pulmicort® Turbuhaler® 200mcg per pz <11 anni e 400mg per gli altri) o plac OD per 3 anni, oltre ai loro trattamenti usuali per l'asma. L'altezza fu misurata ad ogni visita per calcolare il FEV₁ % del predetto. Il numero di bambini con più di 5 anni e la durata dello studio permisero un'analisi informativa della crescita.

Risultati: I maschi e le femmine tra 5 e 10 anni crebbero con lo stesso rate del plac (17,1, 17,7cm/3 anni). Nei pz tra 11 e 15, i maschi crebbero ad un rate più alto delle femmine (16,4, 6,4cm/3 anni; $p < 0,01$). La media dell'incremento di altezza nei 3 anni era minore nel gruppo BUD che nel gruppo plac (gp; differenza -1,29cm; 95%CI -0,94; -1,64). Nel gruppo 5-10 anni, la diff. nella crescita con BUD vs plac fu più pronunciata durante l'anno 1 che non durante l'anno 3 (-0,58, -0,32cm/anno) ma l'effetto clinico era lo stesso. Non c'era differenza significativa nell'effetto del trattamento tra maschi e femmine ($p=0,41$) nel gruppo dall'età più giovane, mentre l'effetto del trattamento era significativamente minore nelle femmine del gruppo dall'età più anziana ($p=0,02$). Le femmine (gruppo dall'età più anziana) non sperimentò un effetto significativo sulla crescita da parte di BUD. La differenza della percentuale di crescita tra BUD e plac era lo stesso durante il periodo di 3 anni in bambini trattati con 200 (-1,34cm) e 400mg/die (-1,21cm).

Conclusione: Il trattamento con BUD dell'asma lieve persistente è associato con una riduzione nel rate di crescita; di circa la metà di quello riportato in studi precedenti. L'effetto sulla crescita fu più marcato durante l'anno 1 nei maschi e nei bambini <11 anni. Gli altri studi hanno mostrato che la crescita durante il primo anno di trattamento è uno scarso predittore della crescita a lungo termine.

Questo abstract è supportato da AstraZeneca, Lund, Svezia

Effetto di un precoce intervento con Budesonide nell'asma lieve persistente. Lo studio START

Effect of Early Intervention with Budesonide in Mild Persistent Asthma - The START Study

R Pauwels, S Pedersen, W Busse, W Tan, Y-Z Chen, S Ohlsson, A Ullman, C Lamm, P O'Byrne. Ghent University Hospital, Belgium; Kolding Hospital, Denmark; University of Wisconsin, Madison; National University of Singapore, Singapore; Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China; AstraZeneca R&D, Sweden; McMaster University, Hamilton, Canada

Razionale: I corticosteroidi inalatori (ICS) rappresentano la terapia raccomandata per l'asma persistente. Comunque, il loro effetto a lungo termine sui casi di asma lieve persistente di nuova diagnosi deve essere ancora stabilito. Lo studio START è il primo studio al mondo, randomizzato, prospettico per valutare un precoce intervento con ICS nell'asma lieve persistente di nuova diagnosi in un periodo di 3 anni. **Metodi:** I pazienti (pz) 5-66 anni di età con asma lieve persistente da <2 anni e nessun precedente trattamento regolare con ICS ricevettero budesonide (Pulmicort® Turbuhaler®) o placebo una volta al giorno per 3 anni oltre alla loro usuale terapia per l'asma. La dose di budesonide quotidiana era 200mcg per bambini <11 anni e 400mg per altri pz.

Risultati: 7165 pz furono arruolati. Budesonide ridusse significativamente il rischio di una esacerbazione severa di asma del 44% (95%CI: 29-55%, $p < 0,001$) e prolungò il tempo della prima esacerbazione ($p < 0,001$). C'erano 271 esacerbazioni severe nei 198 pazienti trattati con placebo - vs 159 nei 117 pazienti trattati con budesonide ($p < 0,001$). Il trattamento con Budesonide aumentò anche il controllo dell'asma, il numero di giorni liberi da sintomi e il FEV₁ pre- e postbroncodilatatore. Una percentuale più alta di pts trattati con placebo ricevette >1 trial di corticosteroide sistemico (23,1%) paragonati con i pts trat-

tati con budesonide (15,2%) (odds ratio 0,59, 95%CI: 0,53-0,67, $p < 0,001$). Il numero di trials con corticosteroidi sistemici per pt e per anno era più alto nel gruppo placebo (0,206) che nel gruppo budesonide (0,122).

Conclusioni: Il trattamento a lungo termine, una volta al giorno con basse dosi di budesonide riduce il rischio di esacerbazioni severe del 44% e migliora il controllo dell'asma e la funzione polmonare in pts con asma lieve persistente di nuova diagnosi. *Questo abstract è supportato da AstraZeneca, Lund, Svezia*

Precoce intervento con Fluticasone propionate inalato (FP) in bambini con sibili al di sotto dei 2 anni di età

Early Intervention with Inhaled Fluticasone Propionate (FP) in Wheezy Children under 2 Years of Age

C Murray, L Martin, J Deas, L Devereux, G Poletti, C Gore, L Lowe, S Langley, A Custovic, A Woodcock. North West Lung Centre, Manchester, England

Razionale: Poco è conosciuto circa l'effetto di un precoce intervento con i corticosteroidi inalatori sulla progressione dei sibili. **Metodi:** Studio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato con FP inalatorio 100 mcg bd via Babyhaler™ in bambini tra 6-24 mesi di età. 1065 bambini (1 genitore atopico) furono seguiti in maniera prospettica dalla nascita. Dopo il secondo episodio di sibili confermato dal medico, 125 (82 maschi) furono randomizzati a ricevere placebo (n=62) o FP (n=63). Il controllo dei sintomi fu stimato regolarmente fino all'età di 3 anni. Se non era raggiunto un controllo accettabile dopo 3 mesi, era aggiunto in terapia FP 100 mcg bd con etichetta aperta. La dose era ridotta ogni 3 mesi fino a un minimo richiesto. All'età di 3 anni un questionario respiratorio fu completato e fu misurata la resistenza specifica delle vie aeree (sRaw) usando la ple-tismografia corporea.

Risultati: 94 bambini seguirono il protocollo di trattamento (età mediana 12,5 mesi, range 6,1-23,9; 62 maschi). Al follow-up a 3 mesi, una percentuale significativamente più alta di bambini trattati con placebo richiese FP con etichetta aperta (20,8% vs. 6,5%, $p=0,04$). A 12 mesi fu osservato un risultato simile, ma non significativo, (37,5% vs. 23,9%, $p=0,15$). All'età di 3 anni, non c'era differenza statisticamente significativa nella funzione polmonare tra i gruppi ($n=76$; sRaw, media geometrica [95% CI]: 1,24 [1,16,1,32] vs. 1,24 [1,16,1,32], $p=0,95$). C'era comunque, un trend con meno bambini sibilanti per la maggior parte dei giorni e delle notti (2,2% vs. 12,5%, $p=0,057$) e dopo esercizio (26,1% vs. 37,5%, $p=0,2$) nel gruppo FP.

Conclusioni: L'uso precoce di FP inalato in bambini a rischio che sibilano, di età al di sotto dei 2 anni può ridurre sintomi, ma non modifica la funzione polmonare all'età 3 anni. Il follow-up a lungo termine valuterà qualsiasi effetto sulla storia naturale dei bambini che sibilano.

Questo abstract è supportato da GlaxoSmithKline

La combinazione Budesonide/Formoterolo in un singolo inalatore riduce la frequenza di esacerbazione nella BPCO

Combining Budesonide/Formoterol in a Single Inhale Reduces Exacerbation Frequency in COPD

PMA Calverley, S Peterson, the Symbicort International COPD Study Group. University AstraZeneca R&D Lund, Lund, Sweden

Le esacerbazioni di BPCO possono essere prevenute sia dagli steroidi inalatori sia dai beta-2-agonisti long-acting, ma non si conosce se la loro combinazione è di maggiore beneficio. Noi abbiamo randomizzato 1022 pazienti (età media 64 anni, FEV₁ 0.99 L, 36% del predetto) a ricevere

due inalazioni bid sia di: Symbicort® (budesonide[B]/formoterol[F] in un singolo inalatore 160/4,5 mcg), B 200 mcg, F 4,5 mcg o placebo (PL) per 12 mesi. Tutti i pazienti ricevettero prednisolone orale 30 mg od e F 2x4.5 mcg durante il periodo di ottimizzazione di 2-settimane (pre-randomizzazione) di questo studio doppio-cieco. Il tempo trascorso fino alla prima esacerbazione richiedente intervento medico (ospedalizzazione e/o uso di steroidi/antibiotici orali) rappresentava l'outcome primario, analizzato tramite il log-rank test e il rate di rischio mediante Cox PHM, per descrivere il rischio. B/F prolungarono il tempo trascorso fino alla prima esacerbazione comparato con B ($p<0,05$), F ($p<0,01$) e PL ($p<0,05$) (log rank-test). B/F ridusse rischio della prima esacerbazione del 29% vs PL, 30% vs F (ambidue $p<0,01$) e 23% vs B ($p<0,05$). La mediana del numero di giorni fino alla prima esacerbazione era: B/F 254, B 178, F 154, PL 96. Meno esacerbazioni/paziente/anno furono registrate con B/F ($n=1,38$) che con B ($n=1,60$), F ($n=1,85$) o PL ($n=1,80$). La media del rate di esacerbazione fu ridotta da B (11,6%, ns), F (-3,0%, ns) e B/F (24%, $p<0,05$) vs PL, suggerendo che possa crearsi una sinergia. B/F ridusse significativamente la media del numero di trial con steroidi orali del 45% vs PL ($p<0,001$), 28% vs B e 30% vs F (ambidue $p<0,05$); B ridusse la media del numero di trial con steroidi orali del 23% vs PL ($p<0,05$). Symbicort (B/F) produsse una protezione significativamente migliore contro le esacerbazioni rispetto al trattamento con monocomponenti o con placebo. Questo ha importanti implicazioni per la cura della BPCO.

Questo abstract è supportato da AstraZeneca, Lund, Svezia

La bronchite cronica in relazione al fumo, al declino della funzione polmonare e alla mortalità. Un follow-up di 40 anni

Chronic Bronchitis in Relation to Smoking, Pulmonary Function Decline and Mortality: A 40-year Follow-Up

M Pelkonen, I-L Notkola, A Nissinen, H Tukiainen, Dept. of Public Health and General Practice, University of Kuopio, Kuopio, Finland; Department of Pulmonary Diseases, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; Dept of Epidemiology and Health Promotion, National Public Health Institute, Helsinki, Finland

Razionale: Abbiamo calcolato l'incidenza cumulativa di bronchite cronica fra ex-fumatori, soggetti che smettevano di fumare e fumatori attuali per studiare l'effetto del fumo. Poi abbiamo esaminato se il declino della funzione polmonare fosse più veloce fra quelli con bronchite cronica. Infine abbiamo esaminato l'associazione tra bronchite cronica e la mortalità a 40 anni.

Metodi: nostro studio è uno studio longitudinale basato su una popolazione che consiste di due coorti finlandesi rurali dello Studio dei Sette Paesi con follow-up fino a 40 anni. Fra coloro che non avevano mai fumato il numero di soggetti dello studio era 1271 al baseline.

Risultati: Pressoché la metà di tutti gli attuali fumatori aveva sviluppato bronchite cronica durante 30 anni di follow-up.

La bronchite cronica fu associata con un eccessivo declino della funzione polmonare fra tutti coloro che non avevano mai fumato ed su tutto l'intero range della funzione polmonare. Ogni causa di mortalità e la mortalità causa-specifica da malattie respiratorie fu elevata fra quelli con bronchite cronica. I fumatori attuali con bronchite cronica che riducevano il fumo riducevano la mortalità.

Conclusione: La bronchite cronica sembra condurre infine, probabilmente attraverso un rapido declino della funzione polmonare, a una morte più precoce. Oltre alla cessazione del fumo, la riduzione del fumo sembra essere benefica.

Questo abstract è supportato da The Finnish Academy, The Finnish Anti-Tuberculosis Association Foundation, The Finnish Lung Health Association, The National Institute on Aging, USA (grant EDC-1 1 RO1 AG08762-01A1)