PNEUMOLOGIA: UPDATE

16° CORSO DI AGGIORNAMENTO PER IL MEDICO DI BASE, 26.09.2018

Dr. Med. V. Espinosa

Capoclinica Pneumologia

Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli

Ospedale Regionale di Mendrisio

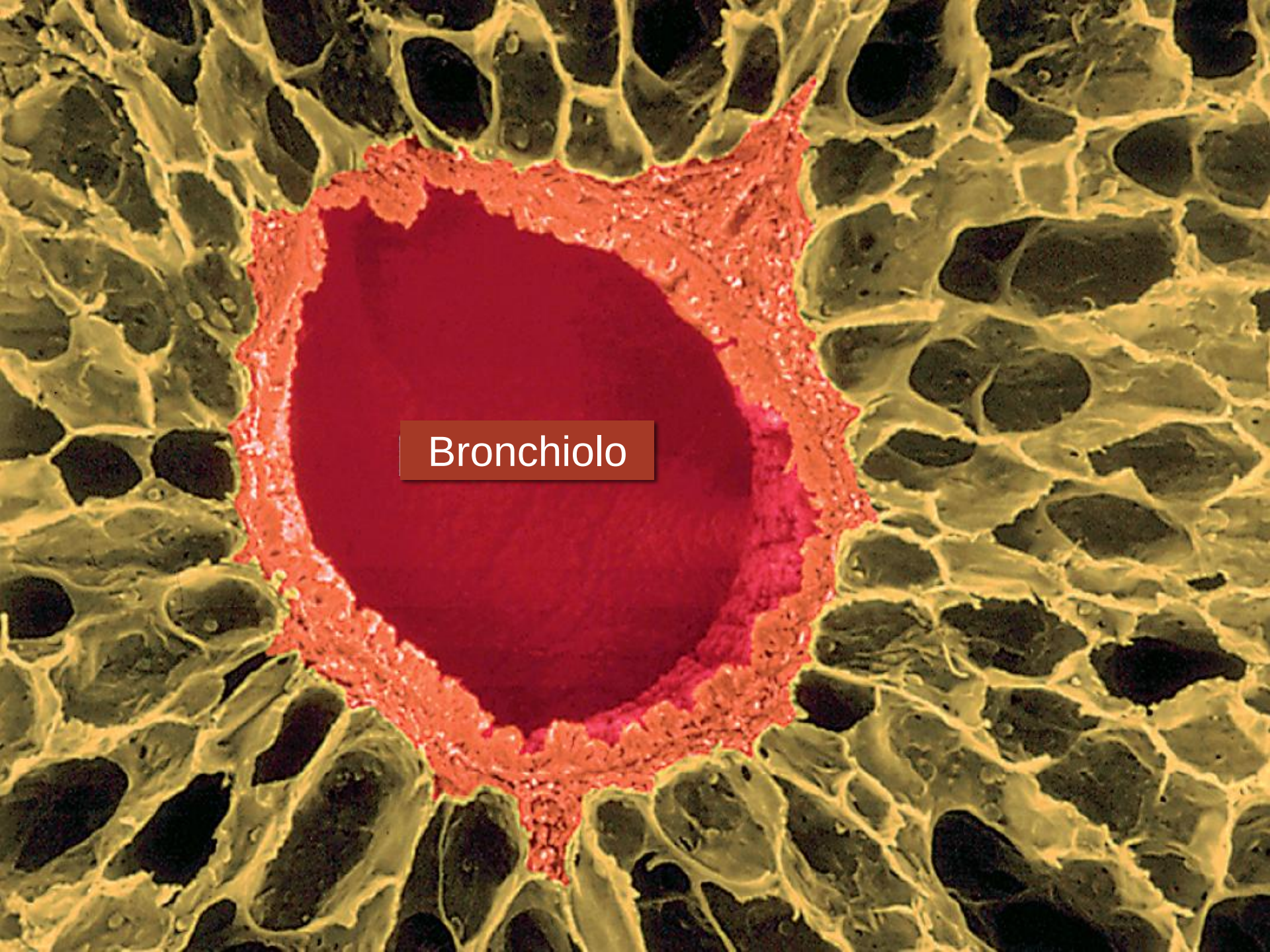
Ente Ospedaliero Cantonale

Temi dell'update

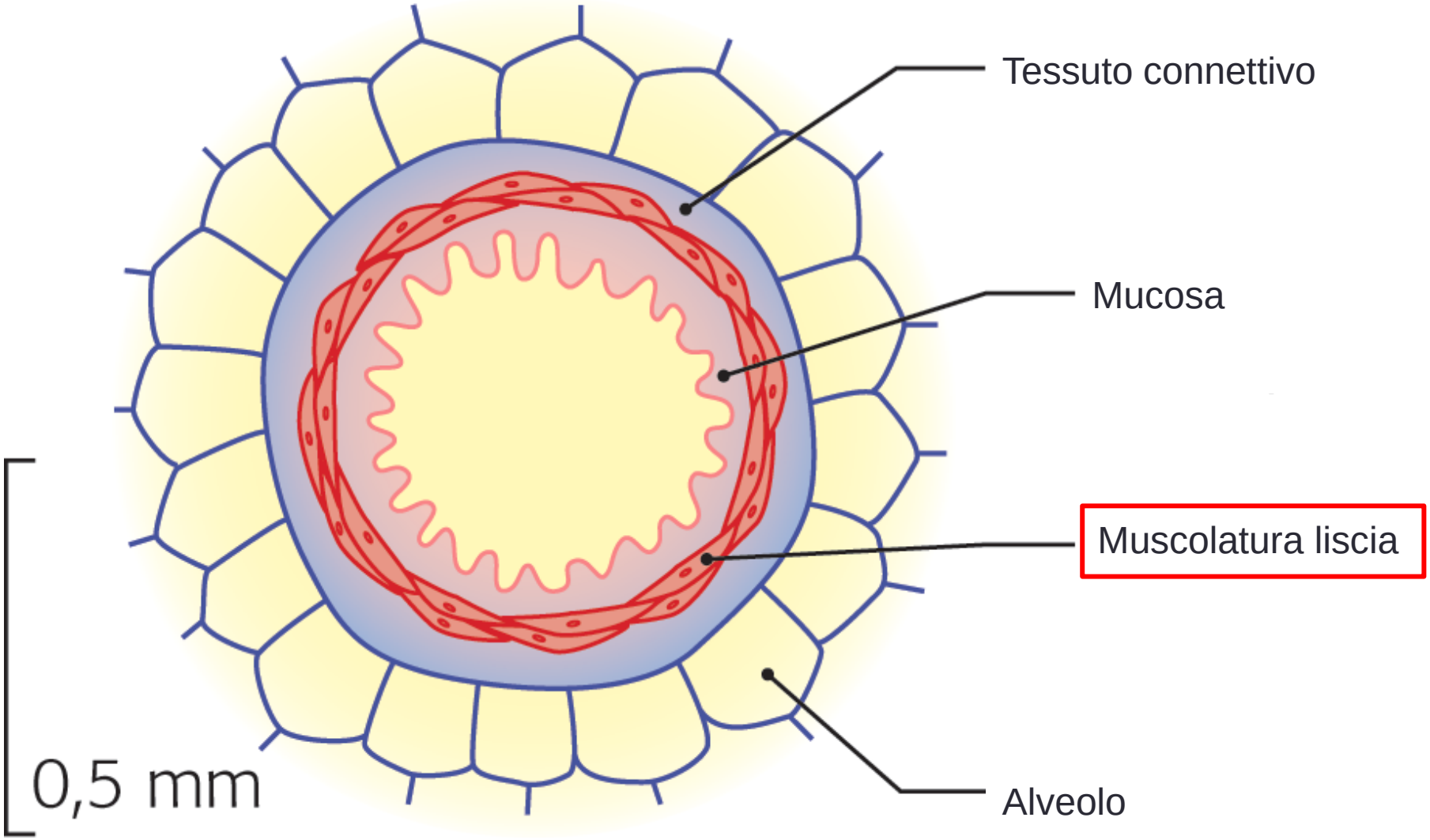
1. Asma: sicurezza dei β-2-agonisti a lunga durata
2. Asma: corticosteroidi inalati nell'asma leggera: in riserva o in terapia fissa?
3. Asma: azitromicina, un nuovo trattamento dell'asma
4. BPCO: corticosteroidi inalati e rischio di frattura
5. Apnee ostruttive del sonno: utilità della CPAP nella prevenzione cardiovascolare
6. Tubercolosi: trattamento dell'infezione tubercolare latente (LTBI): isoniazide vs. rifampicina

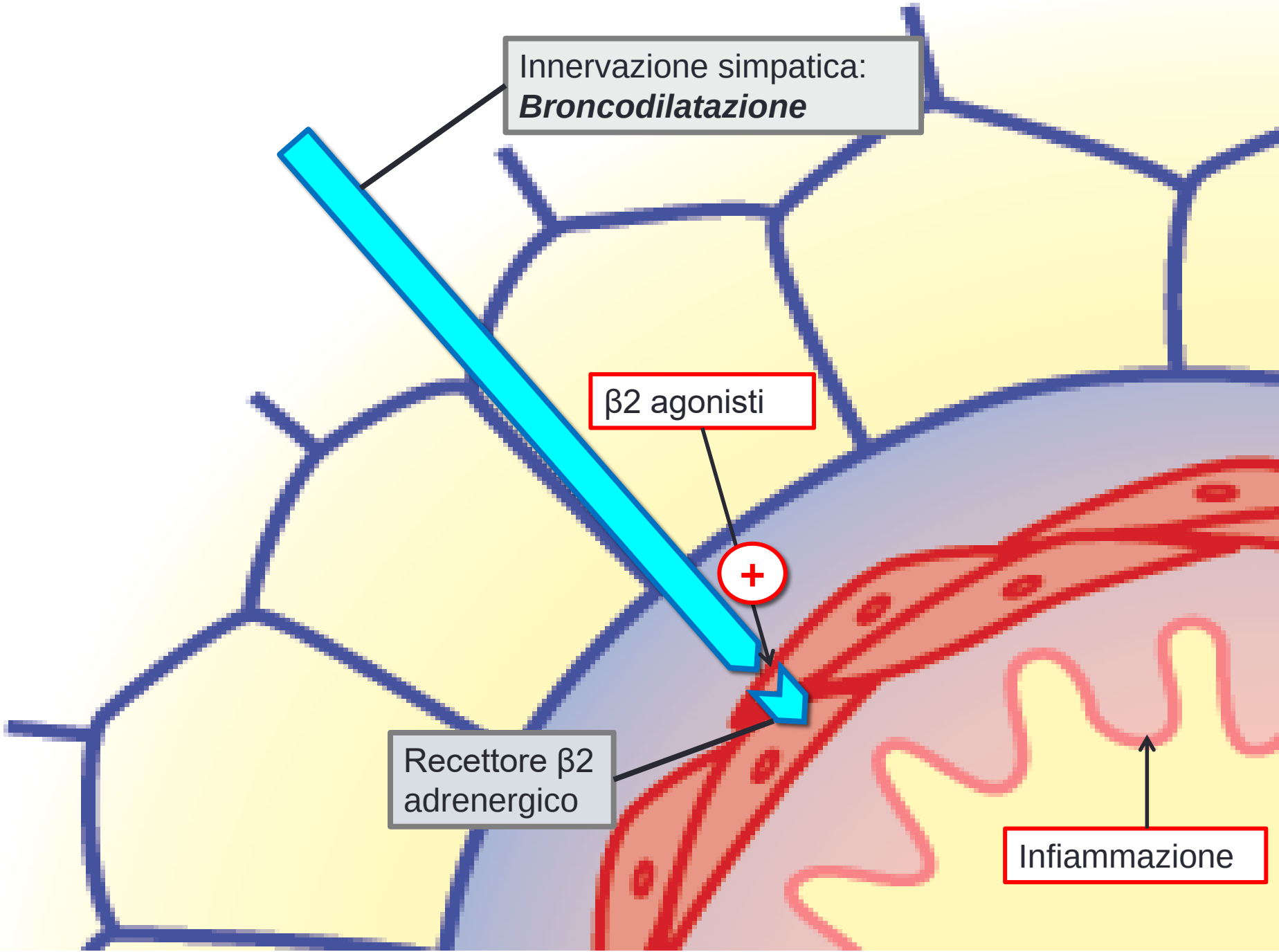
ASMA

SICUREZZA DEI β--2 AGONISTI A LUNGA DURATA (LABA)


Bronchiolo

Bronchiolo


Tessuto connettivo
Mucosa
Muscolatura liscia
Alveolo
0,5 mm


Innervazione simpatica:
Broncodilatazione
β2 agonisti
+
Recettore β2
adrenergico
Infiammazione

β-2-agonisti e effetti avversi: evidenza della letteratura

Anno	Studio	Riassunto
1968	Speizer FE et al. Investigation into the use of drugs preceding death from asthma. BMJ 1968; 1:229–243	Analisi retrospettiva,177 pazienti deceduti per crisi di asma; 84% utilizzavano β-2-agonisti possibilmente in dosi eccessive
1992	Spitzer WO et al. The use of B-agonists and risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326:501-506	Analisi retrospettiva, 784 pazienti; HR 2.6 per decesso dovuta a crisi di asma in pazienti con uso regolare di β-2-agonisti (fenoterolo e albuterolo)
1993	W. Castle et al. Serevent (salmeterol) nationwide surveillance study. BMJ1993;306:1034-7	RCT, 25,180 pazienti, salmeterolo (LABA) vs. salbutamolo (SABA); tendenza non-significativa per aumento mortalità sotto salmeterolo
2003	Mann M. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. Chest 2003; 124:70-4	RCT, 1613 pazienti, formoterolo vs. placebo; analisi post-hoc mostra aumento delle esacerbazioni sotto formoterolo
2006	H. Nelson et al. Salmeterol multicenter asthma research trial (SMART). Chest 2006; 129:15–26	RCT, 30.000 pazienti, salmeterolo contro placebo; interruzione anticipata dello studio per analisi interim che mostrava aumento significativo della mortalità nei asmatici severi

IMPORTANT PATIENT INFORMATION

Patients with asthma who take long-acting beta-2-adrenergic agonist (LABA) medicines have an increased risk of death from asthma problems

Rischio dei LABA nell'asma

- ***LABA in monoterapia***: associati ad un aumento di eventi respiratori severi e ad un aumento della mortalità

- ***LABA in associazione con corticoidi inalati (CSI):*** **?**

- 2011: FDA richiede studi randomizzati ai 4 produttori di LABA (Astra Zeneca, Novartis, GlaxoSmithKline e Merck)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β_2-Agonists

William W. Busse, M.D., Eric D. Bateman, M.B., Ch.B., M.D.,
Arthur L. Caplan, Ph.D., H. William Kelly, Pharm.D., Paul M. O'Byrne, M.B.,
Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., and Vernon M. Chinchilli, Ph.D.

JUNE 28, 2018

N Engl J Med 2018;378:2497-505.

- Studio di non inferiorità randomizzato, 36,000 pazienti
- Inclusione:
  - asma (diagnosi spirometrica)
  - ≥ 1 esacerbazione nell'ultimo anno
- Esclusione:
  - Esiti di « life threatening asthma »; > 4 esacerbazioni nell'ultimo anno
  - Corticoterapia sistemica < 4 settimane prima della randomizzazione
  - Esacerbazione < 4 settimane prima della randomizzazione

36, 000 pazienti con asma (4 studi paralleli sotto supervisione della FDA)

Biterapia:
- **LABA** (salmeterolo / formoterolo)
- **CSI** (fluticasone / budesonide / mometasone)

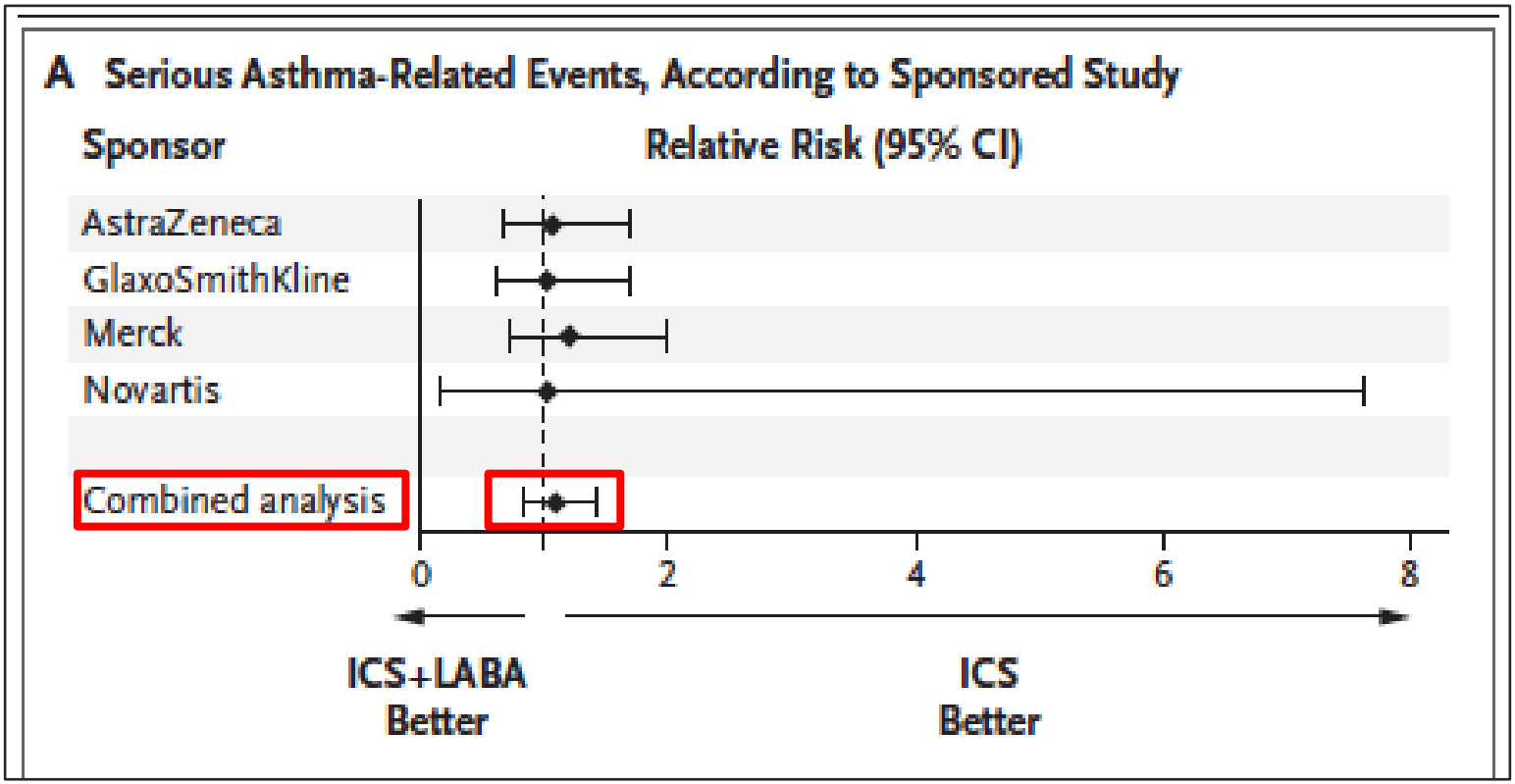
Monoterapia:
- **CSI** (fluticasone budesonide / mometasone)

ENDPOINTS

6 mesi

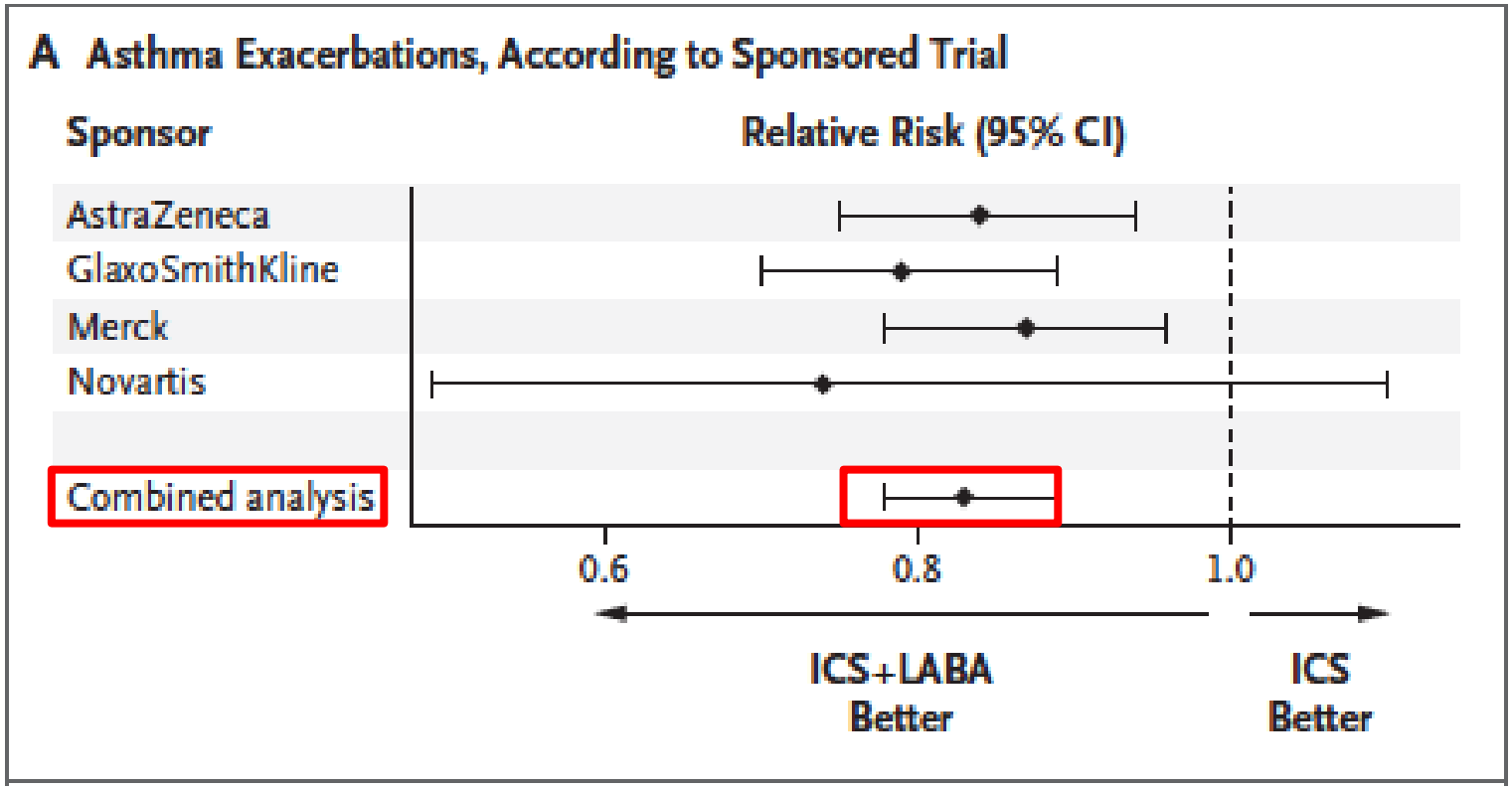
Endpoints:
1. Eventi severi legati all'asma: intubazione, decesso, o ricovero
2. Frequenza esacerbazioni

Risultati: eventi severi legati all'asma



Rischio relativo per gruppo LABA + ICS: 1.09 (p = 0.55)

Risultati: esacerbazioni



Rischio relativo per gruppo LABA + ICS: 0.83 ($p < 0.001$)

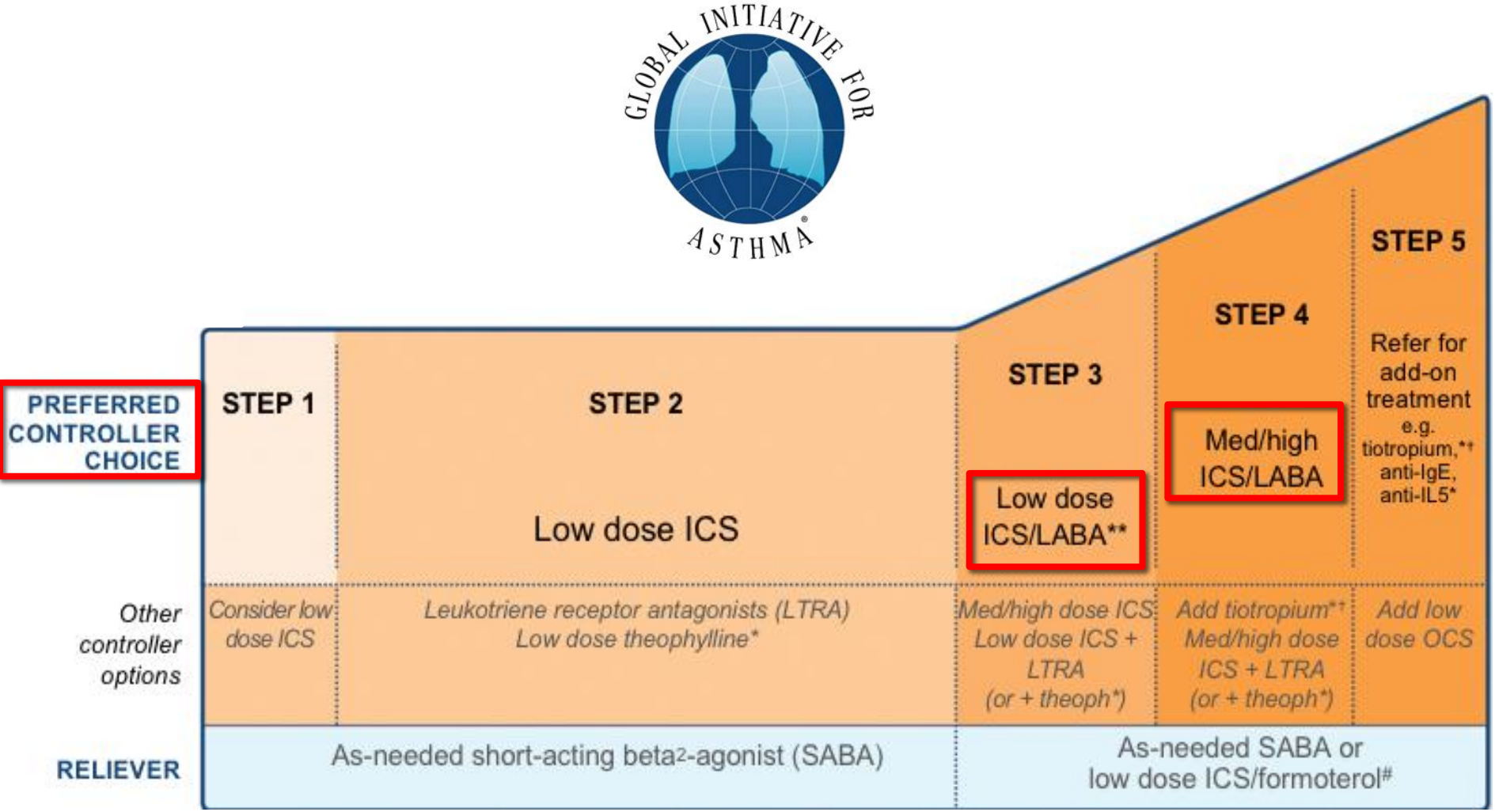
Sicurezza dei LABA nell'asma: Conclusione

- I LABA utilizzati in associazione con i CSI nell'asma non sono associati ad un aumento di eventi respiratori avversi

  ➔ Rimozione del "black-box warning" dalla FDA

- Questo rischio esiste tuttavia per i LABA in monoterapia

  ➔ Non utilizzare LABA in monoterapia nell'asma!


GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA
PREFERRED CONTROLLER CHOICE
STEP 1
STEP 2
Low dose ICS
STEP 3
Low dose ICS/LABA**
STEP 4
Med/high ICS/LABA
STEP 5
Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,*† anti-IgE, anti-IL5*
Other controller options
Consider low dose ICS
Leukotriene receptor antagonists (LTRA)
Low dose theophylline*
Med/high dose ICS
Low dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add tiotropium*†
Med/high dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add low dose OCS
RELIEVER
As-needed short-acting beta2-agonist (SABA)
As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#

ASMA

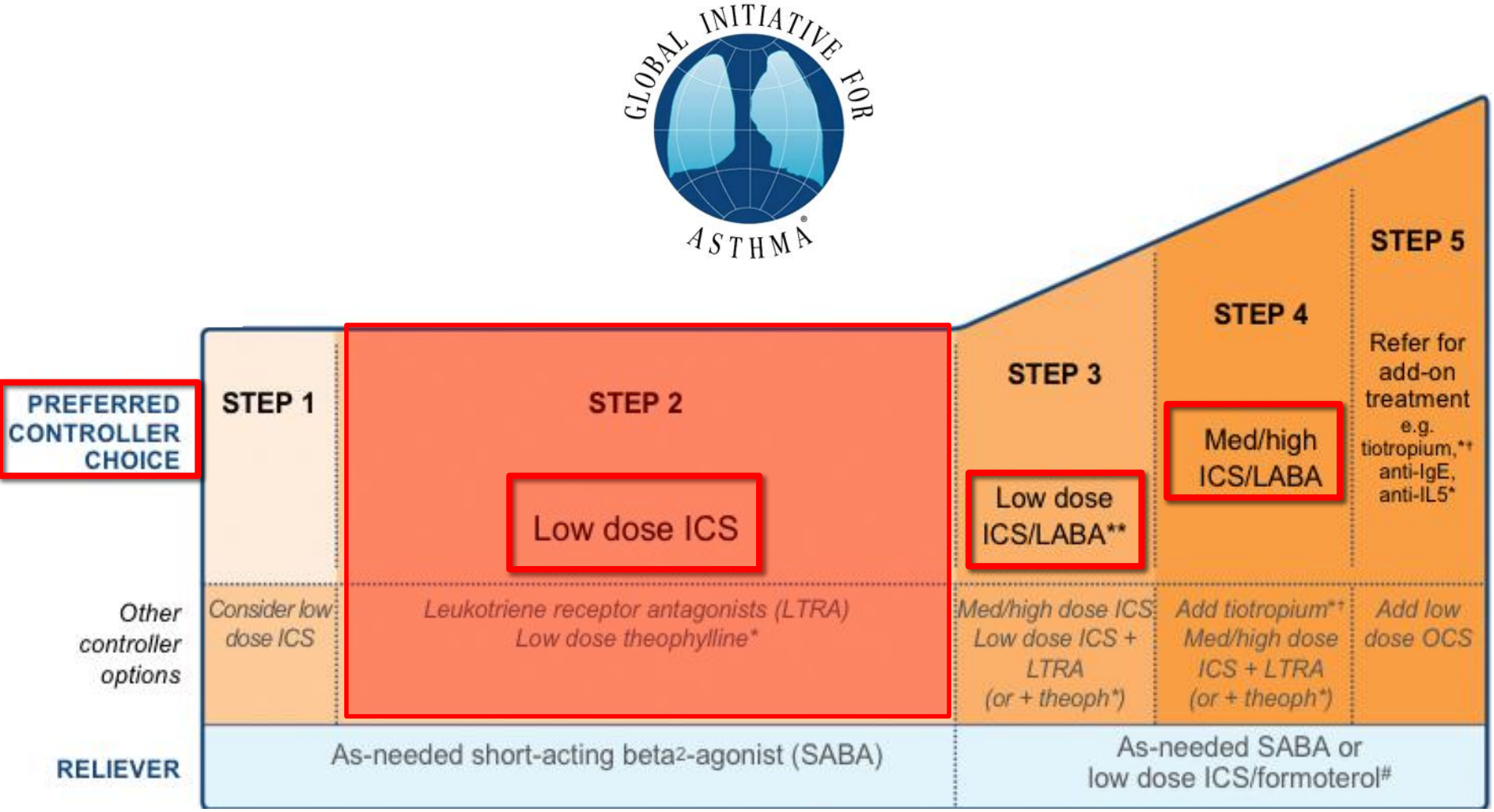
CORTICOSTEROIDI INALATI (CSI): IN RISERVA O IN TERAPIA FISSA?

Ruolo anti-infiammatorio dei corticosteroidi inalati (CSI) nell’asma

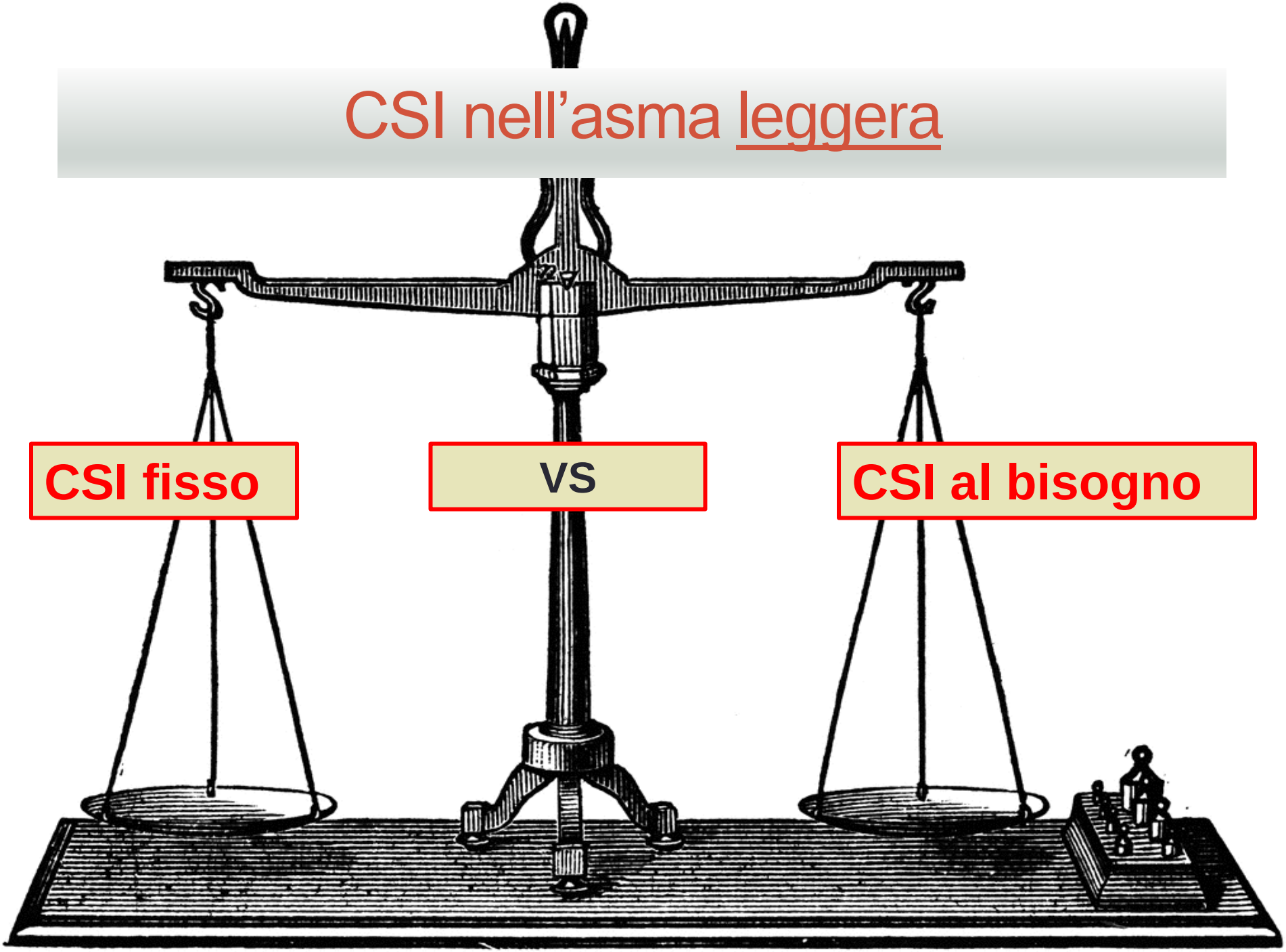
Beneficio dei CSI nell’asma:

- riduzione dei sintomi
- riduzione esacerbazioni
- diminuzione del rimodellamento bronchiale

I don’t know which is worse… being wheezy or taking my inhaled steroids medication…


GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA
PREFERRED CONTROLLER CHOICE
STEP 1
STEP 2
Low dose ICS
STEP 3
Low dose ICS/LABA**
STEP 4
Med/high ICS/LABA
STEP 5
Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,*† anti-IgE, anti-IL5*
Other controller options
Consider low dose ICS
Leukotriene receptor antagonists (LTRA)
Low dose theophylline*
Med/high dose ICS
Low dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add tiotropium*†
Med/high dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add low dose OCS
RELIEVER
As-needed short-acting beta2-agonist (SABA)
As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#

CSI nell'asma leggera



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 17, 2018 VOL. 378 NO. 20

Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma

Paul M. O'Byrne, M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Ivanov, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.

SYGMA 1

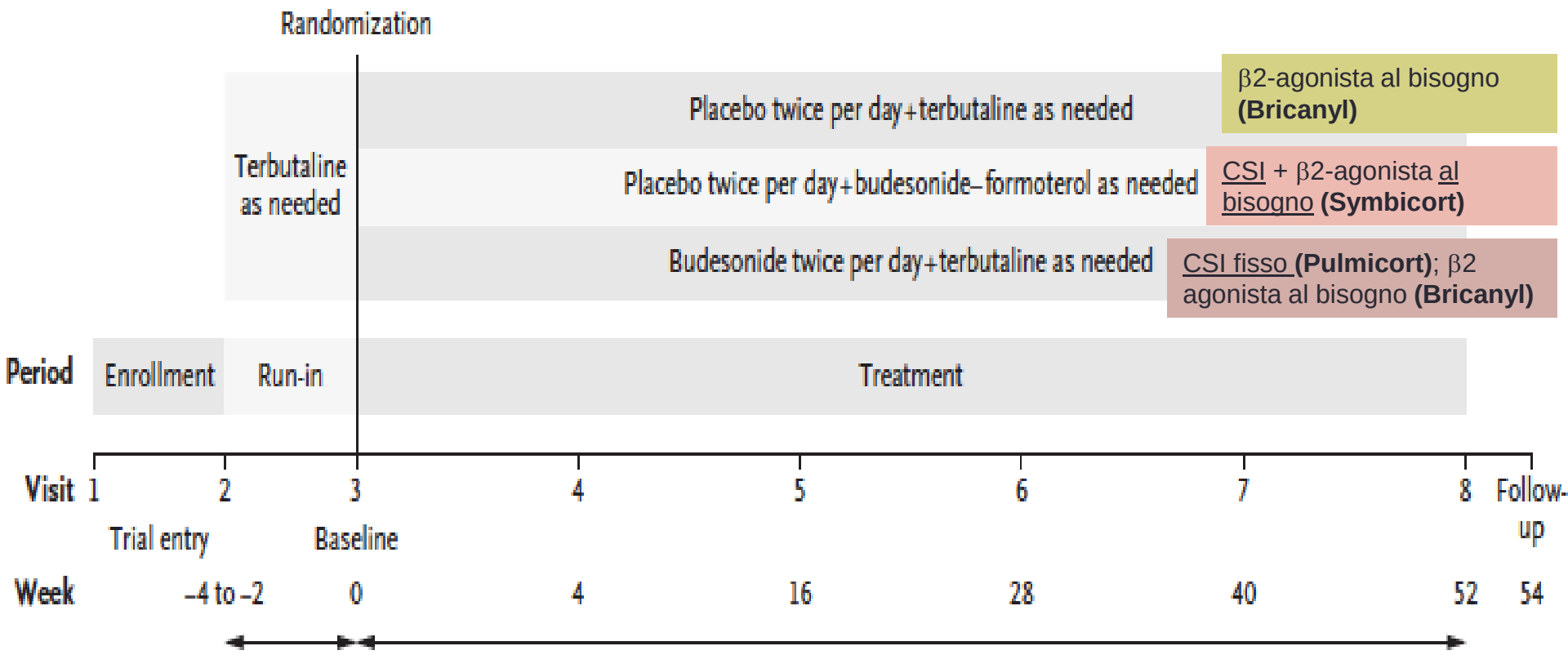
As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D., Paul M. O'Byrne, M.B., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Agnieszka Siwek-Posluszna, M.D., and J. Mark FitzGerald, M.D.

SYGMA 2

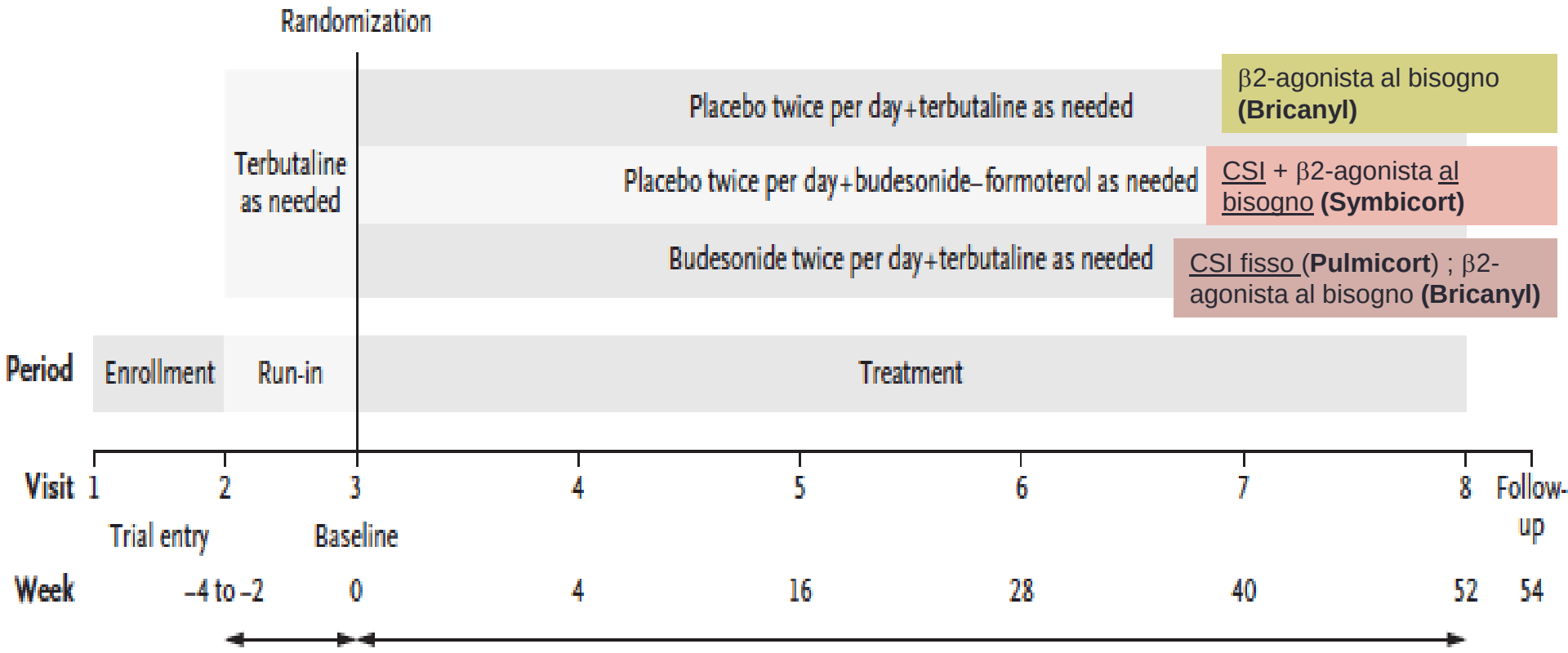
SYGMA 1 e 2: disegno

- Studi randomizzati su 52 settimane
- N = 3,836 (SYGMA 1); 4,176 (SYGMA 2)
- Pazienti asmatici (conferma spirometrica), GINA step 2



SYGMA 1 e 2: obiettivi

- **Controllo dei sintomi**
- **Frequenza di esacerbazioni severe**
- Qualità di vita
- FEV 1
- Quantità di CSI assunti



Risultati: controllo dell'asma

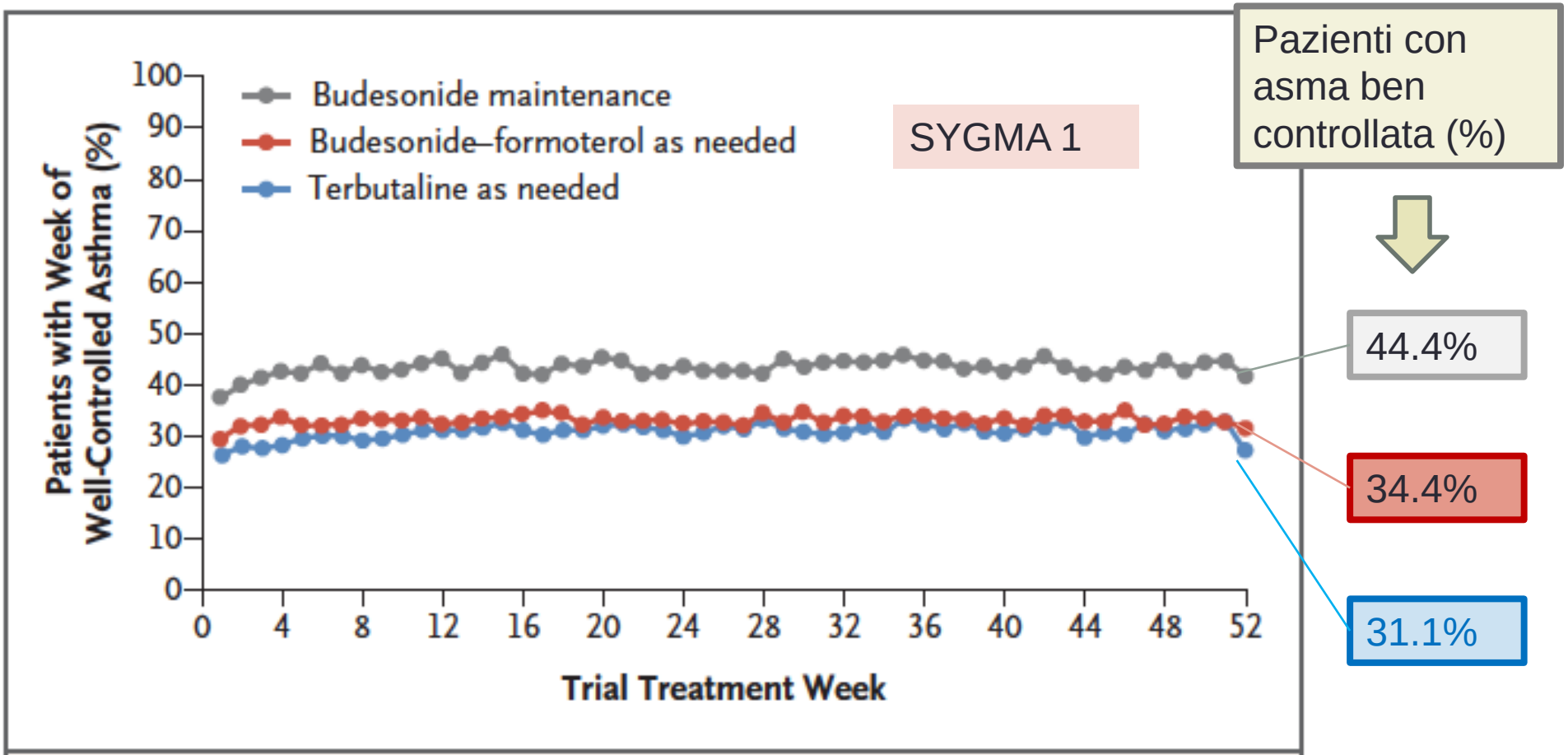
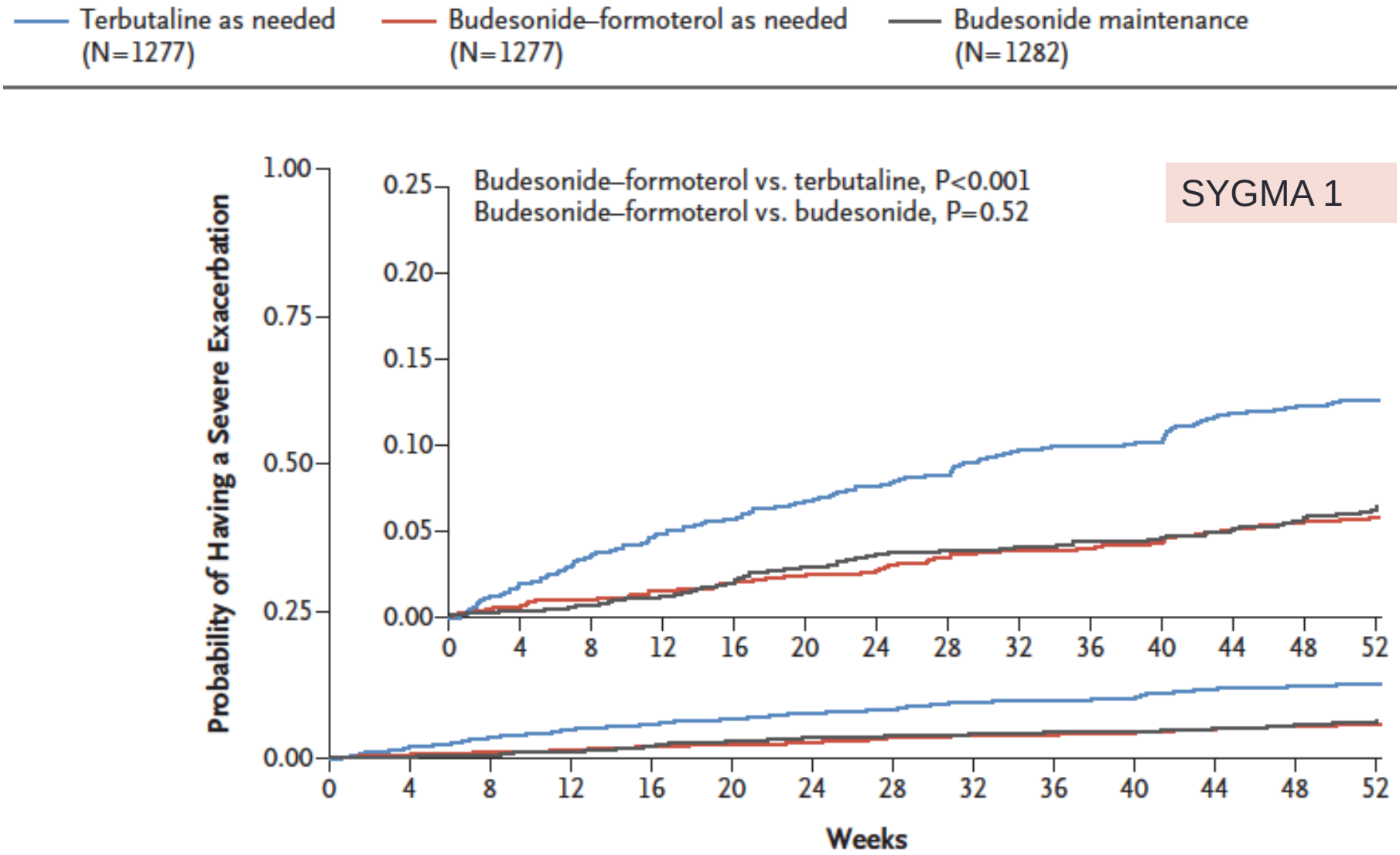
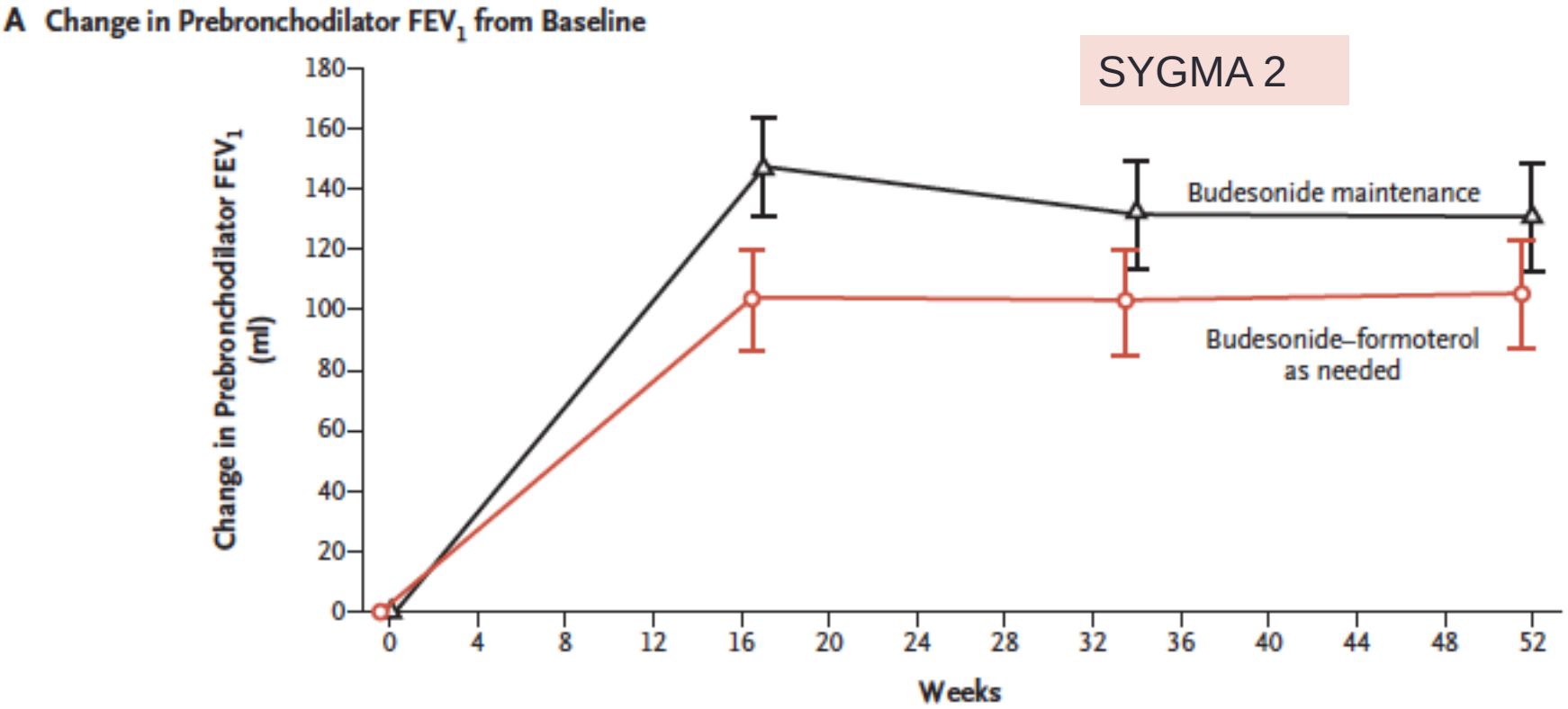


Figure 2. Overall Weeks of Well-Controlled Asthma, According to Data in the Electronic Diary.

Risultati: esacerbazioni severe



Risultati: miglioramento FEV1



Aumento del FEV 1 statisticamente significativo a favore del gruppo CSI fisso:

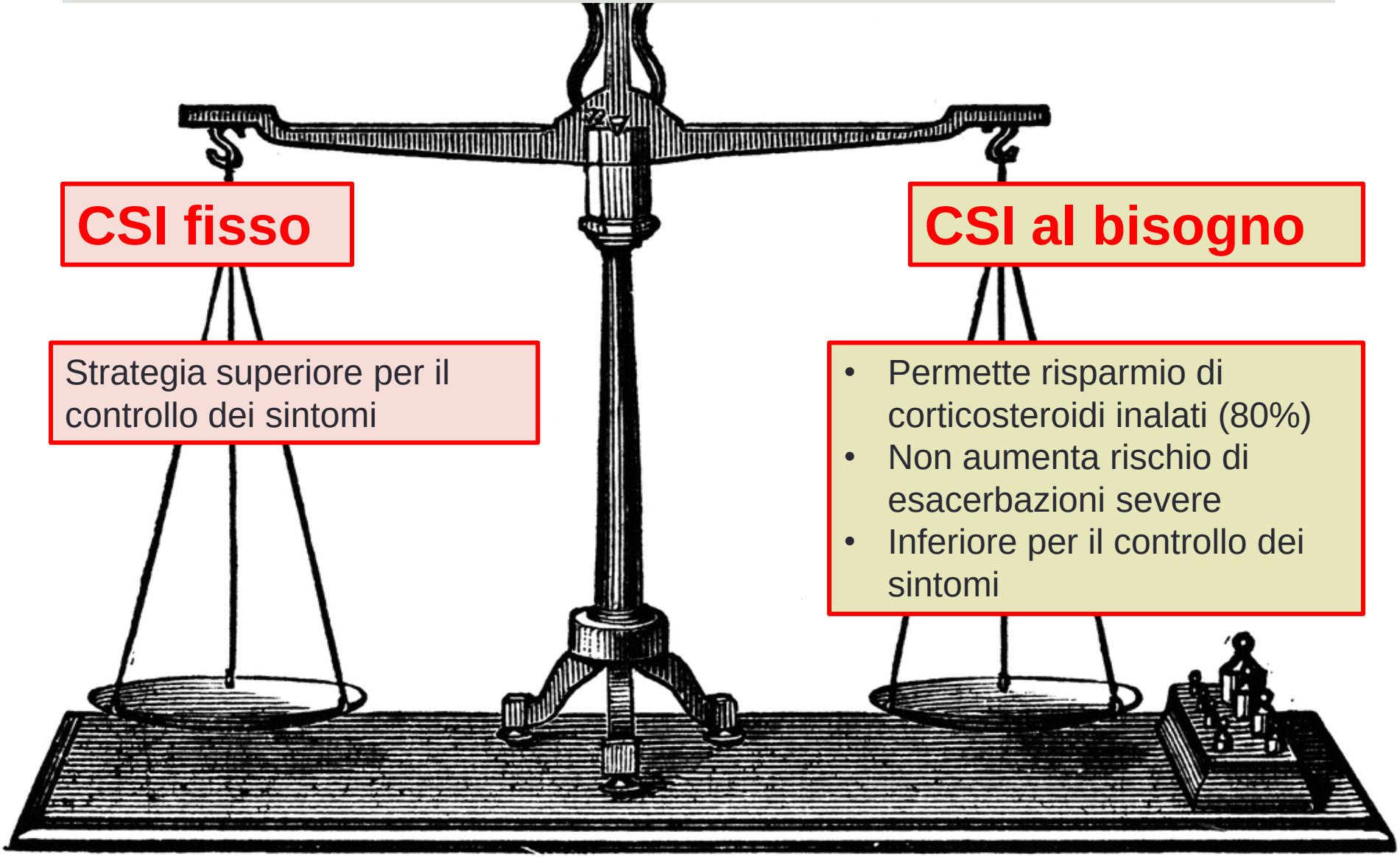
- + 54 ml in SYGMA 1
- + 33 ml in SYGMA 2

Non significativo clinicamente

Risultati: qualità di vita e consumo CSI

- Qualità di vita:
  - Nessuna differenza tra il gruppo CSI in riserva e CSI fisso
- Dose mediana di CSI inalati:
  - Risparmio di 83% (SYGMA 1) e 75% (SYGMA 2) nel gruppo CSI in riserva rispetto al gruppo CSI fisso

CSI nell'asma leggera: conclusione:



CSI fisso

Strategia superiore per il controllo dei sintomi

CSI al bisogno

- Permette risparmio di corticosteroidi inalati (80%)
- Non aumenta rischio di esacerbazioni severe
- Inferiore per il controllo dei sintomi

ASMA

AZITROMICINA: UNA NUOVA TERAPIA NELL'ASMA

Ruolo anti-infiammatorio dei macrolidi

- Inibizione produzione citochine pro-infiammatorie
- Inibizione risposta neutrofili alle citochine pro-infiammatorie
- Modulazione dell’attività delle cellule dendritiche (“antigen presenting cells”) con diminuzione risposta infiammatoria

Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet 2017; 390: 659–68

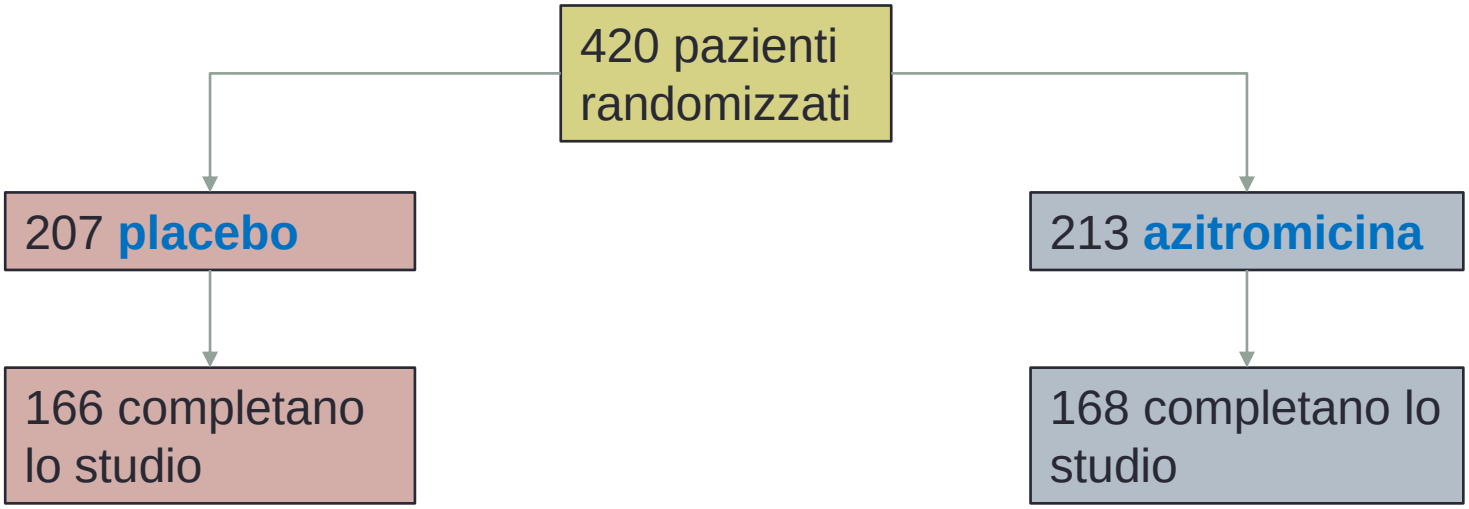
Peter G Gibson, Ian A Yang, John W Upham, Paul N Reynolds, Sandra Hodge, Alan L James, Christine Jenkins, Matthew J Peters, Guy B Marks, Melissa Baraket, Heather Powell, Steven L Taylor, Lex E X Leong, Geraint B Rogers, Jodie L Simpson

- Studio multicentrico randomizzato
- Pazienti: asma non controllata sotto CSI +/- LABA
- Intervento: azitromicina 500mg 3x/settimana per 48 settimane

Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

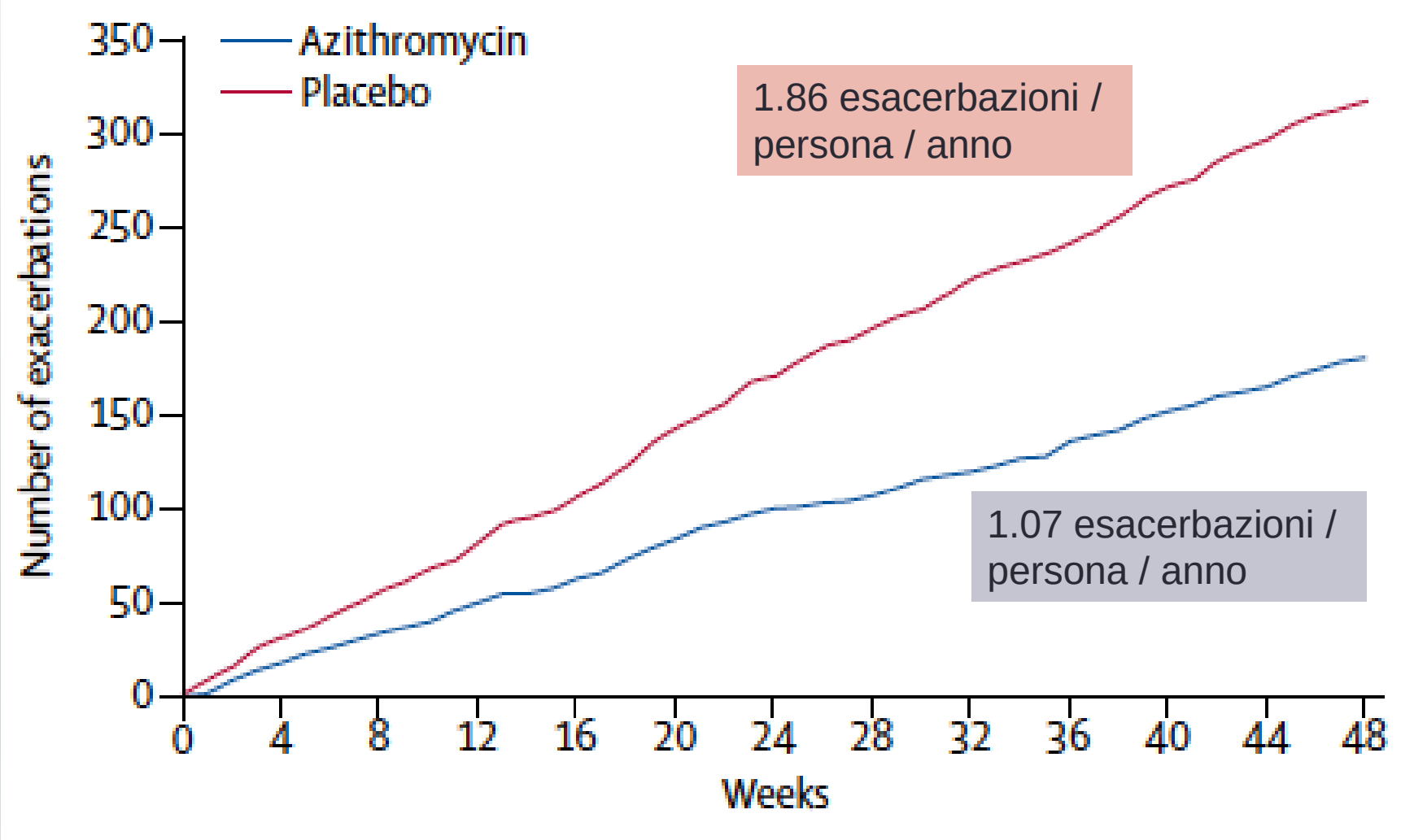
Lancet 2017; 390: 659–68

Peter G Gibson, Ian A Yang, John W Upham, Paul N Reynolds, Sandra Hodge, Alan L James, Christine Jenkins, Matthew J Peters, Guy B Marks, Melissa Baraket, Heather Powell, Steven L Taylor, Lex E X Leong, Geraint B Rogers, Jodie L Simpson



- Obiettivo principale: numero di esacerbazioni; qualità di vita (AQLQ score)
- Obiettivi secondari: sintomi (ACQ score), funzione polmonare

Azitromicina 500mg 3x/set vs placebo: numero di esacerbazioni



Azitromicina 500mg 3x/set vs. placebo: numero di esacerbazioni

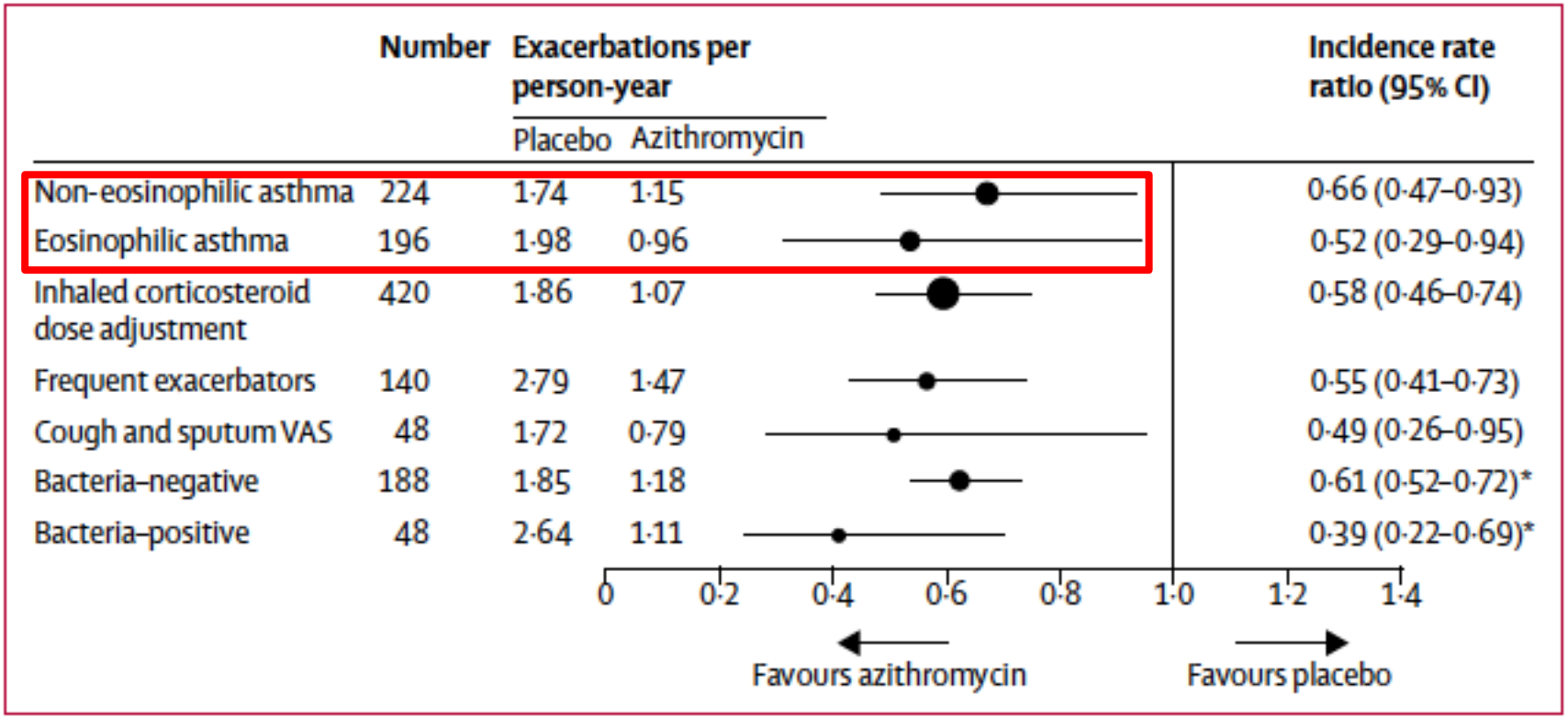


Figure 3: **Effect of add-on azithromycin treatment on asthma exacerbations according to prespecified subgroup analyses**

Azitromicina 500mg 3x/set vs placebo: qualità di vita e sintomi

	Placebo	Azithromycin
Primary endpoints		
Quality of life		
Number of patients analysed	204	209
AQLQ mean score end of treatment (mean, 95% CI)	5·55 (5·40 to 5·70)	5·73 (5·58 to 5·88)
AQLQ mean score end of treatment difference vs placebo (adjusted mean, 95% CI)†	..	0·36 (0·21 to 0·52), p=0·001‡
Secondary endpoints		
Symptoms		
Number of patients analysed	207	213
ACQ6 score end of treatment (mean, 95% CI)	1·31 (1·18 to 1·44)	1·21 (1·07 to 1·35)
ACQ6 score end of treatment difference vs placebo (adjusted mean, 95% CI)†	..	−0·20 (−0·34 to −0·05)

Azitromicina 500mg 3x/set vs placebo: effetti secondari

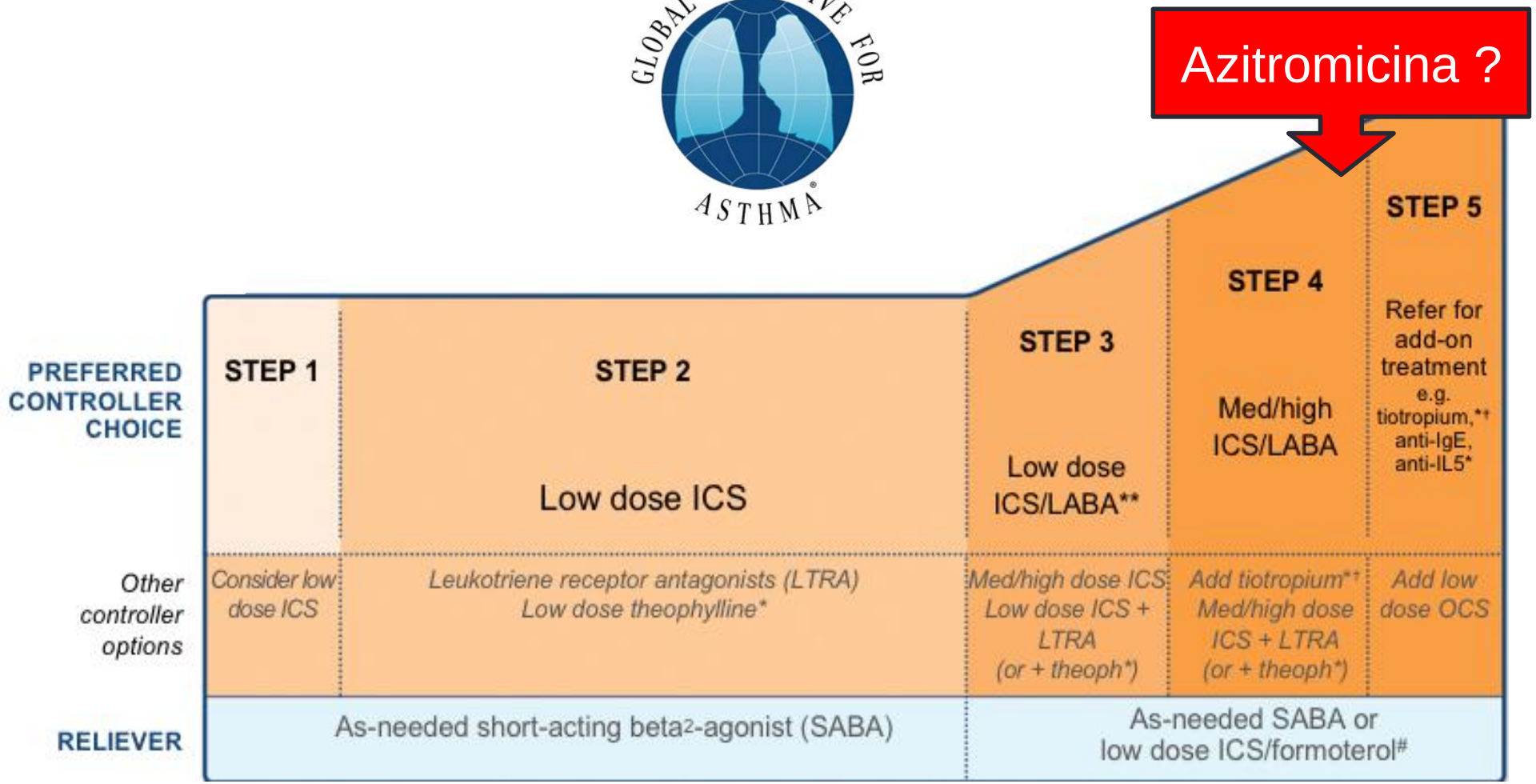
	Placebo (n=207)	Azithromycin (n=213)
Treatment-related adverse events		
Nausea	20 (10%)	31 (15%)
Diarrhoea	39 (19%)	72 (34%)
Abdominal pain	30 (15%)	38 (18%)
Other gastrointestinal tract	7 (3%)	7 (3%)
Headache	6 (3%)	6 (3%)
Vertigo	0	1 (<1%)
Tinnitus	2 (1%)	2 (1%)
Hearing loss	7 (9%)	6 (6%)
Abnormal liver function tests	3 (1%)	1 (<1%)
Oral thrush	2 (1%)	7 (3%)
Allergy	0	1 (<1%)
Rash	10 (5%)	11 (5%)
QTc prolongation	2 (3%)	5 (5%)
Other adverse event	27 (13%)	41 (19%)

***Table 4:* Adverse events**

Azitromicina nell’asma: conclusione

Nei pazienti con un’asma non controllata sotto CSI +/- LABA, l’azitromicina 500mg 3x/sett.:

- Riduce le esacerbazioni
- Migliora la qualità di vita
- È globalmente ben tollerata


GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA
Azitromicina ?
PREFERRED CONTROLLER CHOICE
STEP 1
STEP 2
Low dose ICS
STEP 3
Low dose ICS/LABA**
STEP 4
Med/high ICS/LABA
STEP 5
Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,*† anti-IgE, anti-IL5*
Other controller options
Consider low dose ICS
Leukotriene receptor antagonists (LTRA)
Low dose theophylline*
Med/high dose ICS
Low dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add tiotropium*†
Med/high dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add low dose OCS
RELIEVER
As-needed short-acting beta2-agonist (SABA)
As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#

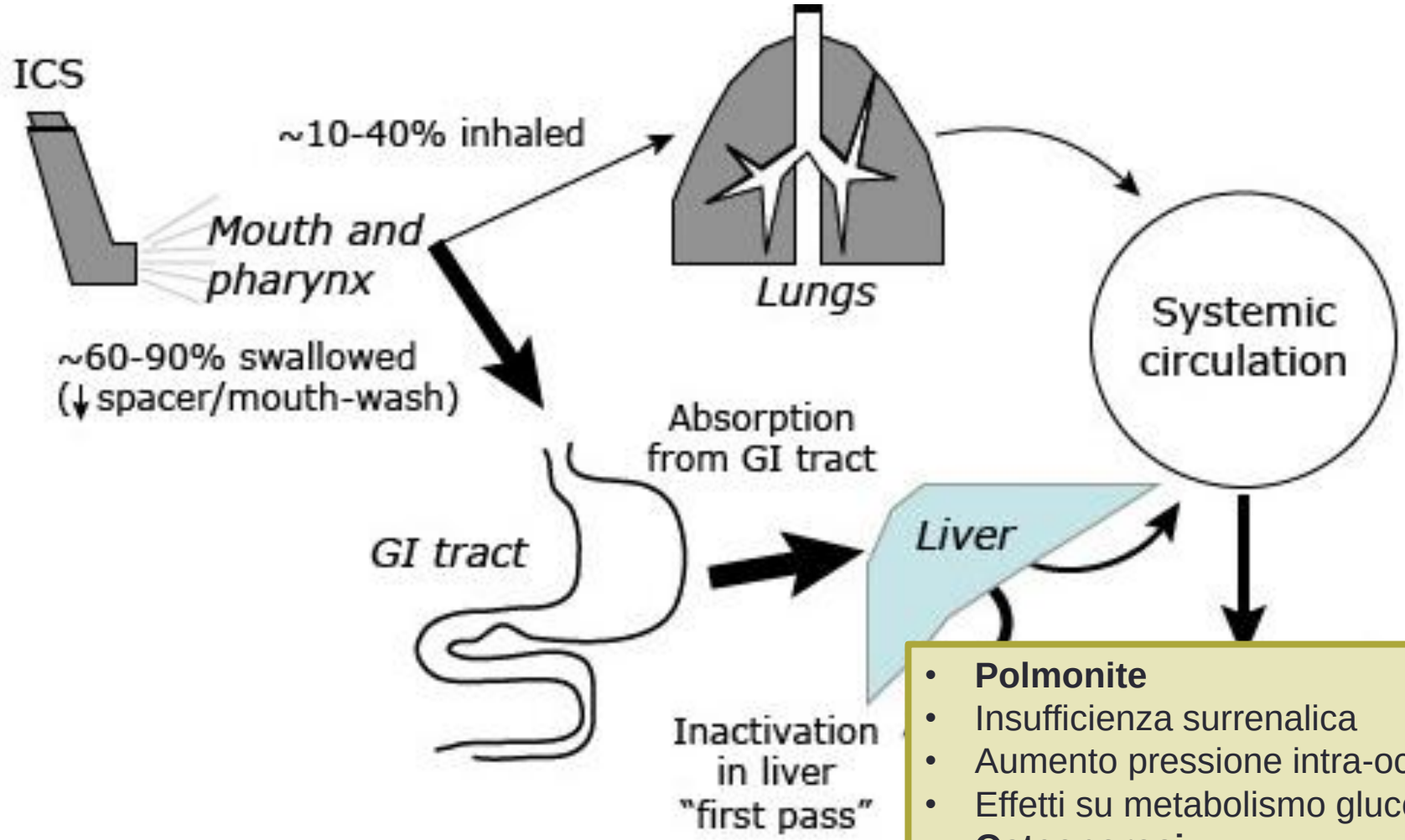
BPCO

CORTICOSTEROIDI INALATI E RISCHIO DI FRATTURA

Corticosteroidi inalati (CSI): ruolo nella BPCO e rischi potenziali

- Ruolo dei CSI nella BPCO rimesso in dubbio
  - Nessun effetto sulla mortalità
  - Nessun effetto sul declino della funzione polmonare
  - Possibile riduzione nella frequenza di esacerbazioni
- Effetto secondario: aumento rischio polmonite!
- CSI non consigliati nella BPCO in prima linea

Corticosteroidi inalati (CSI): ruolo nella BPCO e rischi potenziali



- **Polmonite**
- Insufficienza surrenalica
- Aumento pressione intra-oculare
- Effetti su metabolismo glucosio
- **Osteoporosi**

[Original Research **COPD**]

CHEST

Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture

CrossMark

Anne V. Gonzalez, MD; Janie Coulombe, MSc; Pierre Ernst, MD; and Samy Suissa, PhD

February 2018

La domanda:
Aumento di rischio di frattura con utilizzo di CSI a lungo termine?

Lo studio:
Caso-controllo (retrospettivo), pazienti BPCO ≥ 55 anni in trattamento con:

- CSI
- LABA
- LAMA
- Teofillina

+

primo episodio di frattura dell'anca o degli arti superiori (omero, radio, ulna)

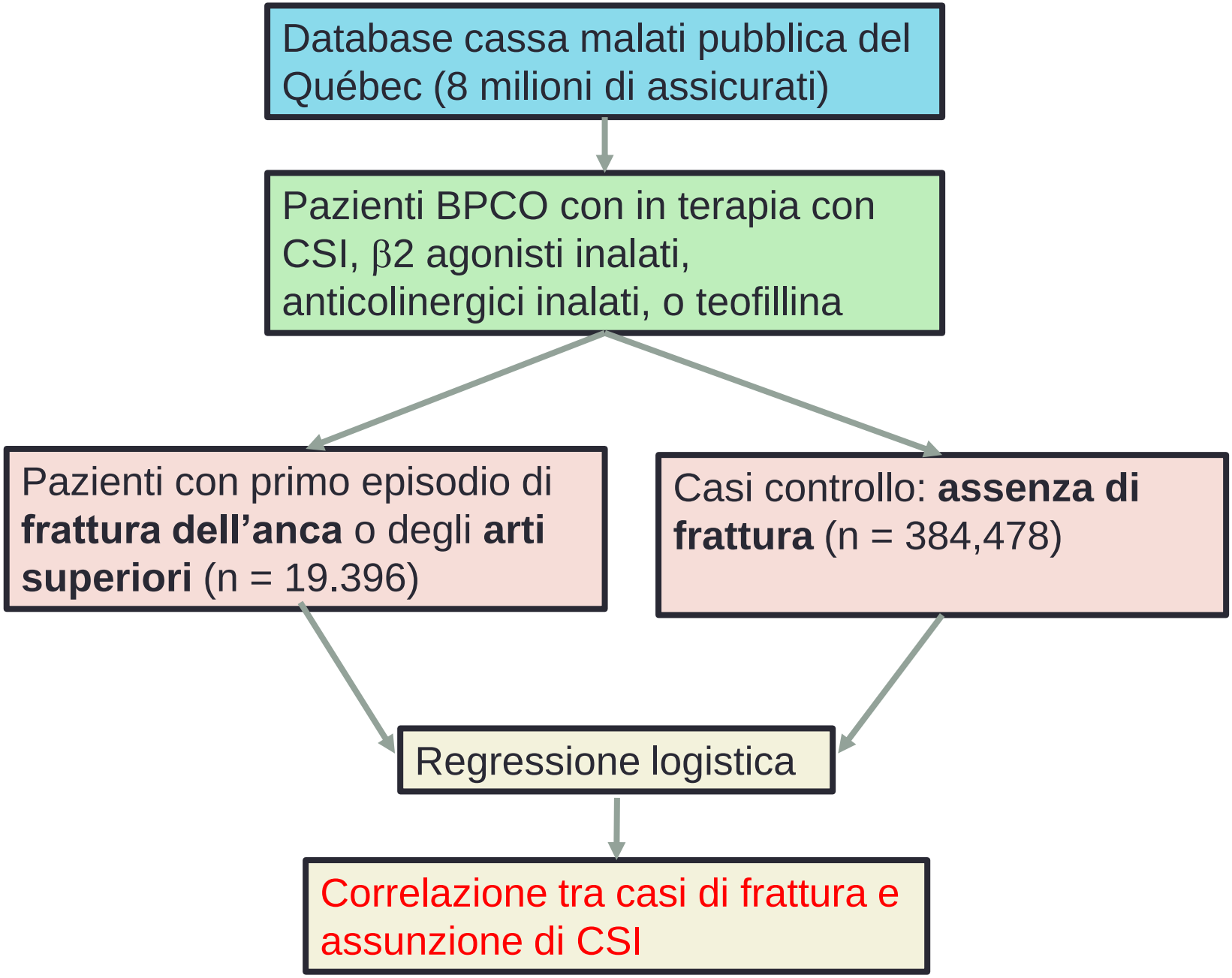

Database cassa malati pubblica del Québec (8 milioni di assicurati)
Pazienti BPCO con in terapia con CSI, β2 agonisti inalati, anticolinergici inalati, o teofillina
Pazienti con primo episodio di **frattura dell'anca** o degli **arti superiori** (n = 19.396)
Casi controllo: **assenza di frattura** (n = 384,478)
Regressione logistica
Correlazione tra casi di frattura e assunzione di CSI

TABLE 3] Crude and Adjusted RRs of Fracture of the Hip or Upper Extremity for ICS Use Before the Index Date by the Combination of Time Since Initiation and Mean Daily Dose

ICS Exposure	Fracture Cases	Control Subjects	Crude RR	Adjusted[a]	
				RR	95% CI
< 2 y since ICS initiation, No.	7,203	142,453	...	...	...
None (follow-up < 2 y)	46.67	45.45	1.00	1.00	Reference
> 0 to < 1,000 μg[b]	36.10	36.61	0.96	0.99	0.94-1.04
≥ 1,000 μg	17.23	17.93	0.94	0.95	0.89-1.02
2-4 y since ICS initiation, No.	4,394	87,936	...	...	...
None (follow-up 2-4 y)	37.53	37.13	1.00	1.00	Reference
> 0 to < 1,000 μg	45.84	46.38	0.98	1.00	0.93-1.07
≥ 1,000 μg	16.64	16.49	0.97	0.99	0.90-1.08
> 4 y since ICS initiation, No.	7,799	154,089	...	...	...
None (follow-up > 4 y)	30.86	31.17	1.00	1.00	Reference
> 0 to < 1,000 μg	54.11	54.84	1.01	1.02	0.97-1.08
≥ 1,000 μg	15.03	13.99	1.10	1.10	1.02-1.18

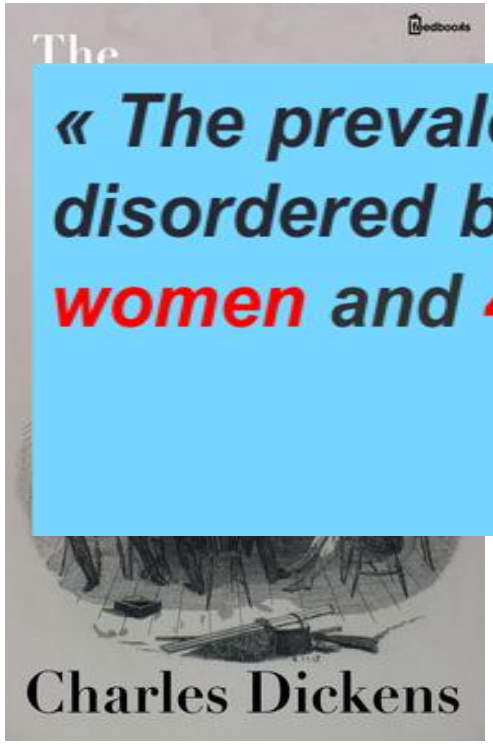
CSI e osteoporosi nei pazienti BPCO: conclusione

-
- L'utilizzo di CSI a ≥ 1000 mcg di fluticasone (o equivalente) durante ≥ 4 anni è associato ad un aumento lieve ma significativo del rischio di frattura dell'anca e dell'arto superiore
- Evitare prescrizioni non giustificate di CSI in pazienti BPCO

APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: UTILITÀ DELLA CPAP RIMESSA IN DISCUSSIONE

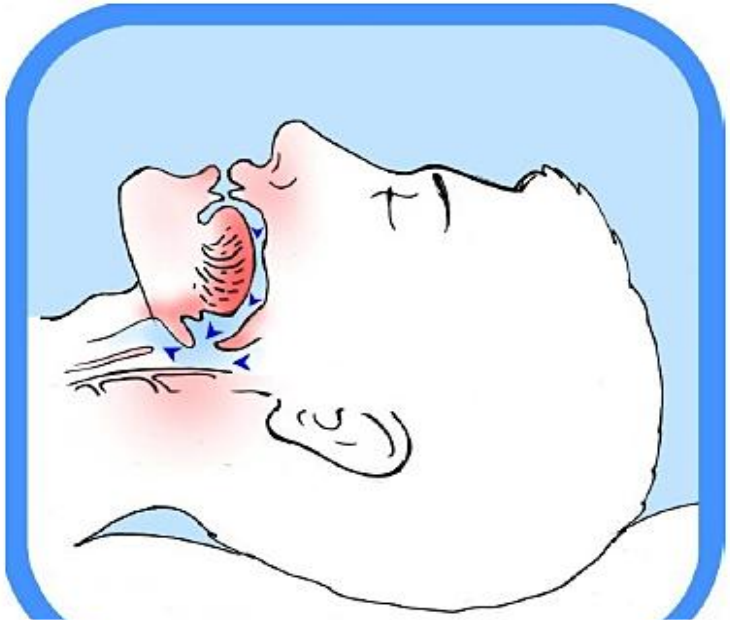
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS)

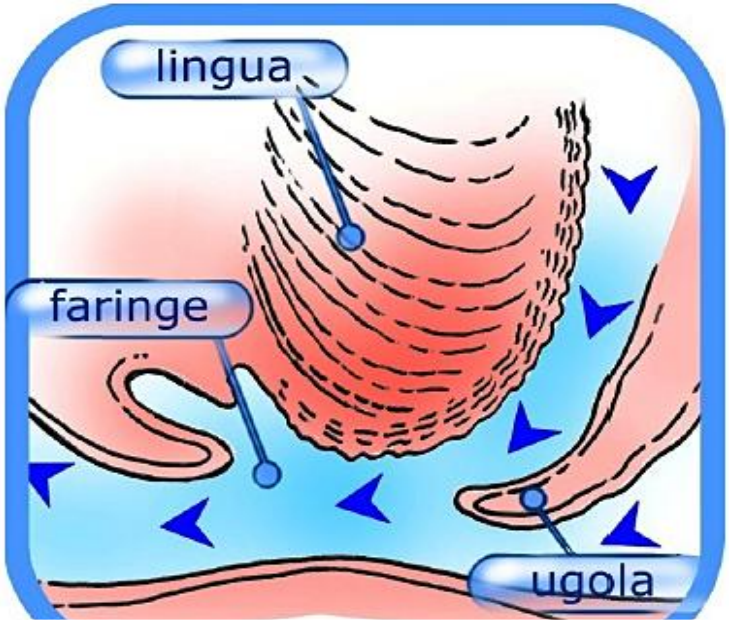


« The prevalence of moderate to severe sleep disordered breathing (AHI ≥ 15/h) was 23.4% in women and 49.7% in men »

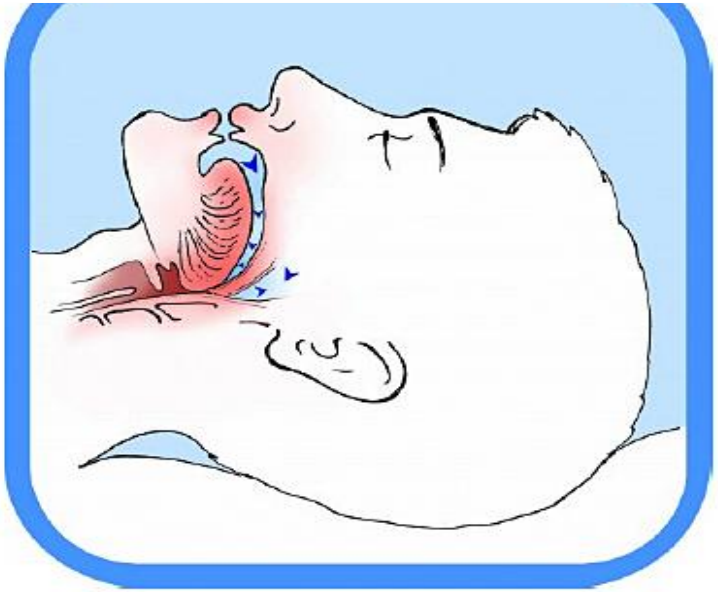
Heinzer et al.
Lancet Respir Med 2015

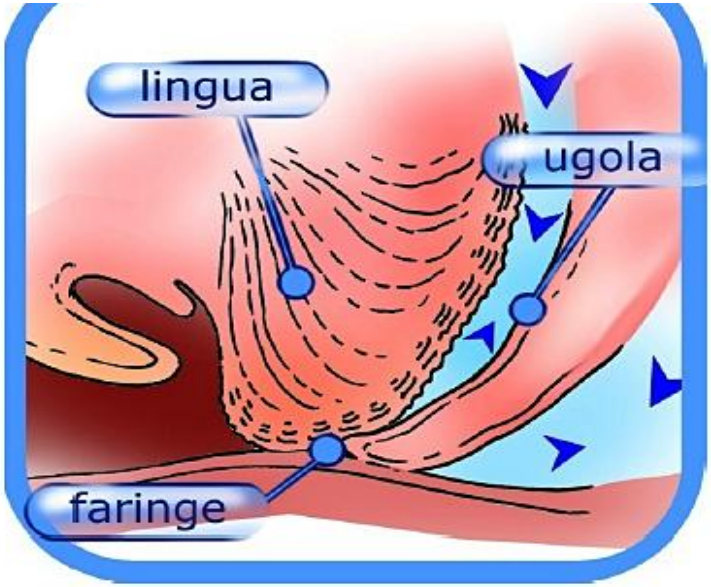
"…and on the box sat a fat and red-faced boy in a state of somnolence..."





- Qualità del sonno alterata: sonnolenza diurna
- Stimolazione adrenergica, ipossiemia: FRCV





CPAP Therapy

A potential life saving and changing option for the treatment of sleep apnea.

CPAP Machine Mask

Hard Palate

Lower Jaw

Tongue

Attachment of Tongue to Lower Jaw

Soft Palate

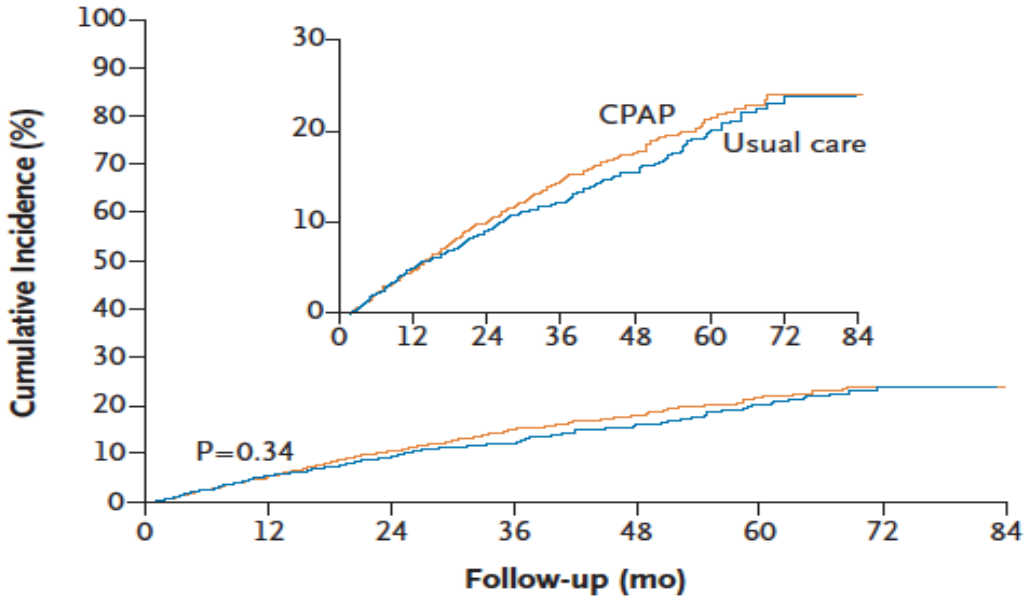
Open Airway

Epiglottis

© Dear Doctor, Inc.

Studio SAVE

- *Randomizzato, 2717 pazienti*
- *Popolazione: OSAS moderato + coronaropatia o ictus*
- *Due gruppi: CPAP o « usual care »*
- *Obiettivo primario: morte per causa CV, infarto, ictus, ricovero per TIA o angor, scompenso cardiaco*



No. at Risk								
CPAP	1346	1222	1118	754	482	278	146	146
Usual care	1341	1211	1108	727	499	290	103	103

Figure 2. Cumulative Event Curve of the Primary End Point.
Shown is the cumulative incidence of a first primary end point (a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure, unstable angina, or transient ischemic attack)

JAMA | Original Investigation

Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea

A Systematic Review and Meta-analysis

Jie Yu, MD; Zien Zhou, MD; R. Doug McEvoy, MD; Craig S. Anderson, PhD; Anthony Rodgers, PhD; Vlado Perkovic, PhD; Bruce Neal, PhD

Meta analisi di 10 studi randomizzati

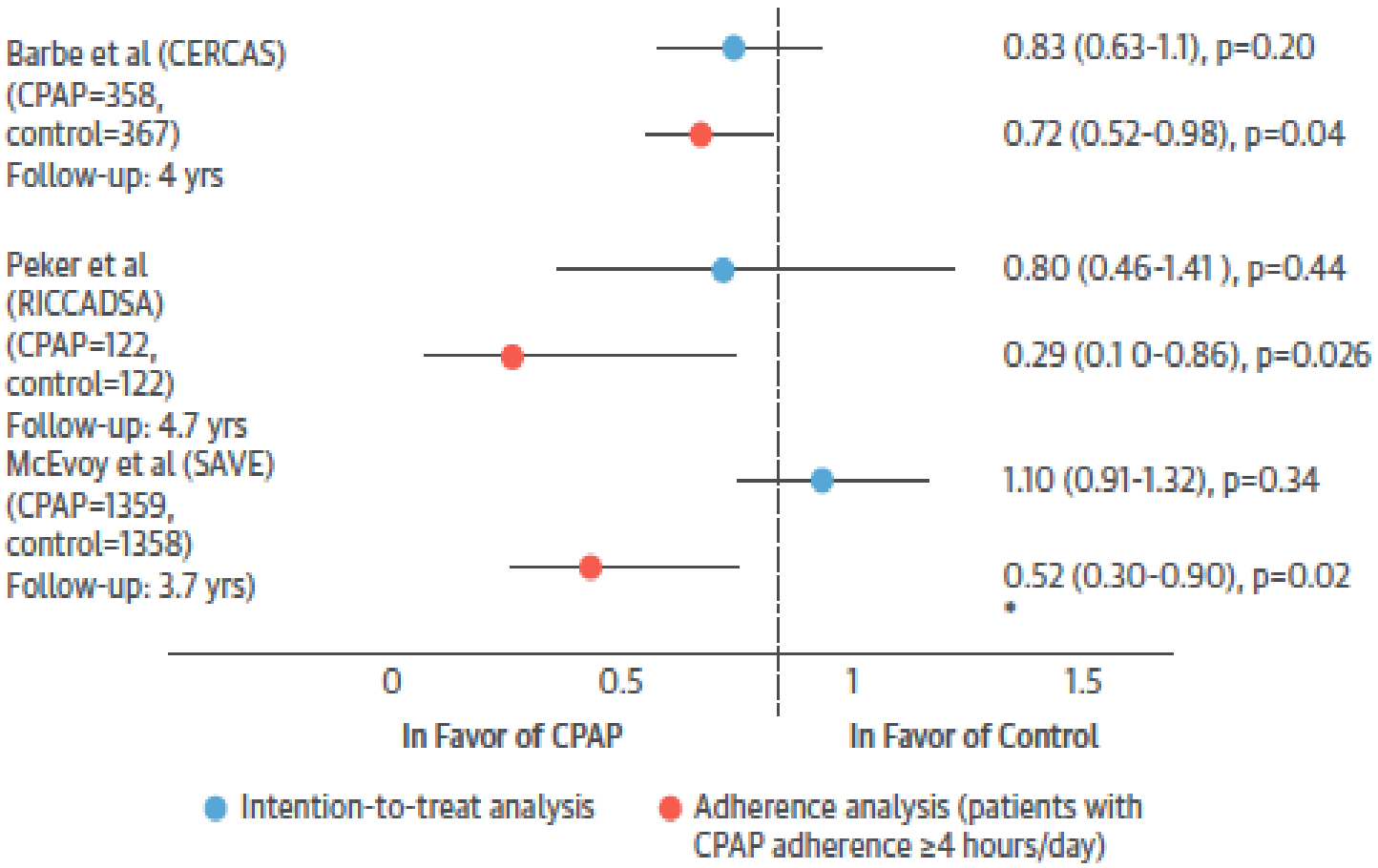
- *7266 pazienti con OSAS*
- *Effetto CPAP vs no CPAP*
- *Obiettivo primario: SCA, ictus, mortalità per causa CV*

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The use of PAP, compared with no treatment or sham, was not associated with reduced risks of cardiovascular outcomes or death for patients with sleep apnea. Although there are other benefits of treatment with PAP for sleep apnea, these findings do not support treatment with PAP with a goal of prevention of these outcomes.

Table 1. Characteristics of Included Randomized Clinical Trials

Source	Baseline Characteristics						Key Inclusion Criteria	Intervention[c] Type and Duration, h/d	Follow-up, Median (Range), mo
	Men, No./Total No. (%)	Age, Mean (SD), y	BMI, Mean (SD)[a]	Current Smoker, No. (%)	AHI Events/h, Mean (SD)[b]	Sleep Apnea Diagnosis			
Bradley et al,[16] 2005 (Canada)	249/258 (97)	63.4 (9.5)	29.1 (6.0)	NR	40.0 (16.0)	PSG	HF, CSA (AHI≥15/h[b], central apnea and hypopnea ≥50%)	CPAP, median, 3.6	24 (0-64)
Barbé et al,[17] 2012 (Spain)	619/725 (85)	51.9 (11.0)	31.2 (4.9)	207 (29)	38.5, median	PSG or PG	AHI≥20/h[b], ESS≤10[d]	CPAP, median, 5.0	48 (0-64.6)
Craig et al,[18] 2012 (United Kingdom and Canada)	305/391 (78)	57.7 (7.4)	32.4 (5.6)	45 (12)	NR	PG	ODI≥7.5/h[e]	CPAP, median, 2.4	6
Kushida et al,[19] 2012 (United States)[c]	719/1105 (65)	51.5 (12.2)	32.3 (7.2)	NR	40.1 (25.3)	PSG	AHI≥10/h[b]	CPAP, mean, 3.8	6
McMillan et al,[20] 2014 (United Kingdom)	229/278 (82)	71.1 (4.7)	33.8 (6.1)	14 (5)	28.7	PG	New obstructive sleep apnea	CPAP, median, 1.4	12
Cowie et al,[21] 2015 (Europe and Australia)	1198/1325 (90)	69.5 (10.0)	28.5 (5.0)	NR	31.4 (3.0)	PSG or PG	HF, predominantly CSA (AHI≥15/h with ≥50% apnea or hypopnea and a central AHI≥10/h)[b]	ASV, mean, 3.7	31 (0-80)
Huang et al,[22] 2015 (China)	60/83 (72)	62.4 (6.8)	27.7 (3.1)	42 (51)	28.5 (12.7)	PSG	CVD, AHI≥15/h[b]	CPAP, mean (SD), 4.5 (1.1)	36 (24-54)[f]
Parra et al,[23] 2015 (Spain)	89/140 (64)	64.7 (9.1)	29.4 (4.3)	47 (34)	38.4 (13.7)	PG	CVD	CPAP, mean (SD), 5.3 (1.9)	68
McEvoy et al,[24] 2016 (Asia, Australia, Europe, North and South America)	2174/2717 (80)	61.3 (7.8)	28.7 (4.5)	407 (15)	29.3 (16.2)[g]	PG[h]	CVD, 4% ODI≥12/h[e]	CPAP, mean (SD), 3.3 (2.3)	44
Peker et al,[25] 2016 (Sweden)	205/244 (84)	66.0 (8.4)	28.5 (3.7)	39 (16)	28.8 (13.4)	PG	CVD, AHI≥15/h[b]	CPAP, mean, (SD), 6.6 (1.3)	57

FIGURE 8 **Effect of CPAP Treatment on CV Risk**



Javaheri et al., JACC 2017

Table 1. Characteristics of Included Randomized Clinical Trials

Source	Baseline Characteristics						Key Inclusion Criteria	Intervention[c] Type and Duration, h/d	Follow-up, Median (Range), mo
	Men, No./Total No. (%)	Age, Mean (SD), y	BMI, Mean (SD)[a]	Current Smoker, No. (%)	AHI Events/h, Mean (SD)[b]	Sleep Apnea Diagnosis			
Bradley et al,[16] 2005 (Canada)	249/258 (97)	63.4 (9.5)	29.1 (6.0)	NR	40.0 (16.0)	PSG	HF, CSA (AHI≥15/h[b], central apnea and hypopnea ≥50%)	CPAP, median, 3.6	24 (0-64)
Barbé et al,[17] 2012 (Spain)	619/725 (85)	51.9 (11.0)	31.2 (4.9)	207 (29)	38.5, median	PSG or PG	AHI≥20/h[b], ESS≤10[d]	CPAP, median, 5.0	48 (0-64.6)
Craig et al,[18] 2012 (United Kingdom and Canada)	305/391 (78)	57.7 (7.4)	32.4 (5.6)	45 (12)	NR	PG	ODI≥7.5/h[e]	CPAP, median, 2.4	6
Kushida et al,[19] 2012 (United States)[c]	719/1105 (65)	51.5 (12.2)	32.3 (7.2)	NR	40.1 (25.3)	PSG	AHI≥10/h[b]	CPAP, mean, 3.8	6
McMillan et al,[20] 2014 (United Kingdom)	229/278 (82)	71.1 (4.7)	33.8 (6.1)	14 (5)	28.7	PG	New obstructive sleep apnea	CPAP, median, 1.4	12
Cowie et al,[21] 2015 (Europe and Australia)	1198/1325 (90)	69.5 (10.0)	28.5 (5.0)	NR	31.4 (3.0)	PSG or PG	HF, predominantly CSA (AHI≥15/h with ≥50% apnea or hypopnea and a central AHI≥10/h)[b]	ASV, mean, 3.7	31 (0-80)
Huang et al,[22] 2015 (China)	60/83 (72)	62.4 (6.8)	27.7 (3.1)	42 (51)	28.5 (12.7)	PSG	CVD, AHI≥15/h[b]	CPAP, mean (SD), 4.5 (1.1)	36 (24-54)[f]
Parra et al,[23] 2015 (Spain)	89/140 (64)	64.7 (9.1)	29.4 (4.3)	47 (34)	38.4 (13.7)	PG	CVD	CPAP, mean (SD), 5.3 (1.9)	68
McEvoy et al,[24] 2016 (Asia, Australia, Europe, North and South America)	2174/2717 (80)	61.3 (7.8)	28.7 (4.5)	407 (15)	29.3 (16.2)[g]	PG[h]	CVD, 4% ODI≥12/h[e]	CPAP, mean (SD), 3.3 (2.3)	44
Peker et al,[25] 2016 (Sweden)	205/244 (84)	66.0 (8.4)	28.5 (3.7)	39 (16)	28.8 (13.4)	PG	CVD, AHI≥15/h[b]	CPAP, mean, (SD), 6.6 (1.3)	57

OSAS, CPAP, e rischio CV: conclusione

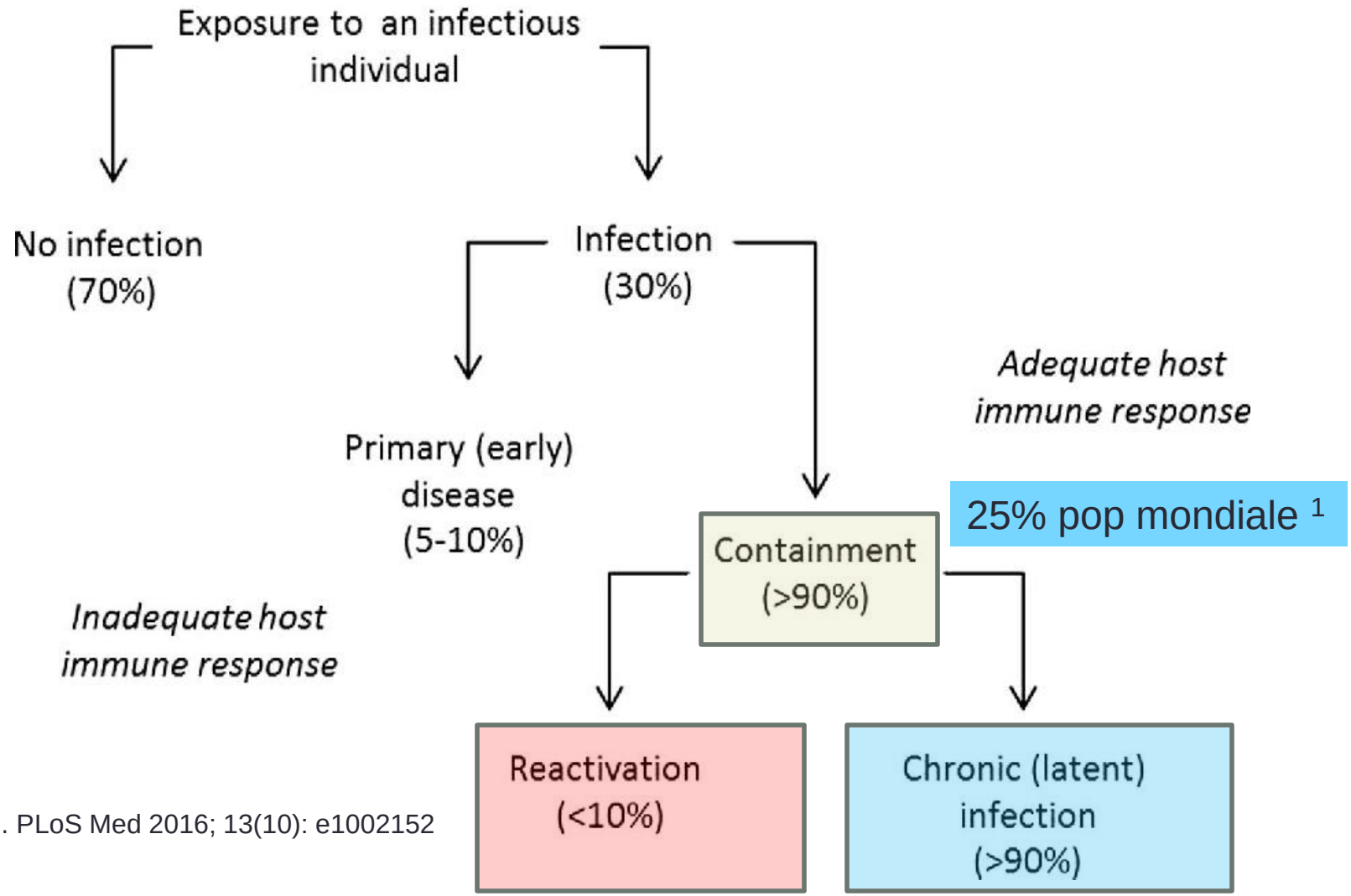
I recenti studi randomizzati che sostengono l'assenza di impatto della CPAP sulla mortalità cardiovascolare sono limitati da diversi problemi metodologici:

- Aderenza terapeutica subottimale
- "Follow up" limitato
- Numero insufficiente di pazienti ("power" insufficiente) per dimostrare effetto CPAP

TUBERCOLOSI

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE: RIFAMPICINA VS. ISONIAZIDE

Infezione tubercolare latente (ITBL)



25% pop mondiale [1]

1. Houben RM. PLoS Med 2016; 13(10): e1002152

Infezione tubercolare latente (ITBL)

Opzioni terapeutiche:

- Isoniazide 9 mesi (+ Vit B6)
- Rifampicina 4 mesi
- Isoniazide + rifampicina 3 mesi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

D. Menzies, M. Adjobimey, R. Ruslami, A. Trajman, O. Sow, H. Kim,

Studio / pazienti:

- Randomizzato, multicentrico (9 paesi)
- Pazienti affetti di ITBL con indicazione ad una terapia
  - IGRA o Mantoux positivo
  - Assenza criteri radiologici / clinici per TBC attiva

Isoniazide 9 mesi

Rifampicina 4 mesi

Follow-up 28 mesi

Obiettivi:

- Aderenza terapeutica
- Efficacia (prevenzione dello sviluppo di TBC attiva)
- Effetti collaterali

Table 2. Completion of Treatment in the Phase 3 Trial (Modified Intention-to-Treat Population).*

Variable	Isoniazid (N=2989)	Rifampin (N=3023)	Difference (95% CI)	P Value
			percentage points	
Treatment completed — no. (%)†	1890 (63.2)	2382 (78.8)	15.1 (12.7–17.4)	<0.001

Table 3. Primary End Point of Occurrence of Active Tuberculosis among All Participants.*

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
Modified intention-to-treat analysis				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (–0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—

Table 5. Adverse Events in the Phase 3 Trial (Safety Population).*

Variable	Isoniazid (N=2809)	Rifampin (N=2887)	Risk Difference (95% CI)	P Value
			percentage points	
Total no. of events reviewed by data and safety monitoring board (%)	162 (5.8)	80 (2.8)	–3.0 (–4.1 to –2.0)	<0.001

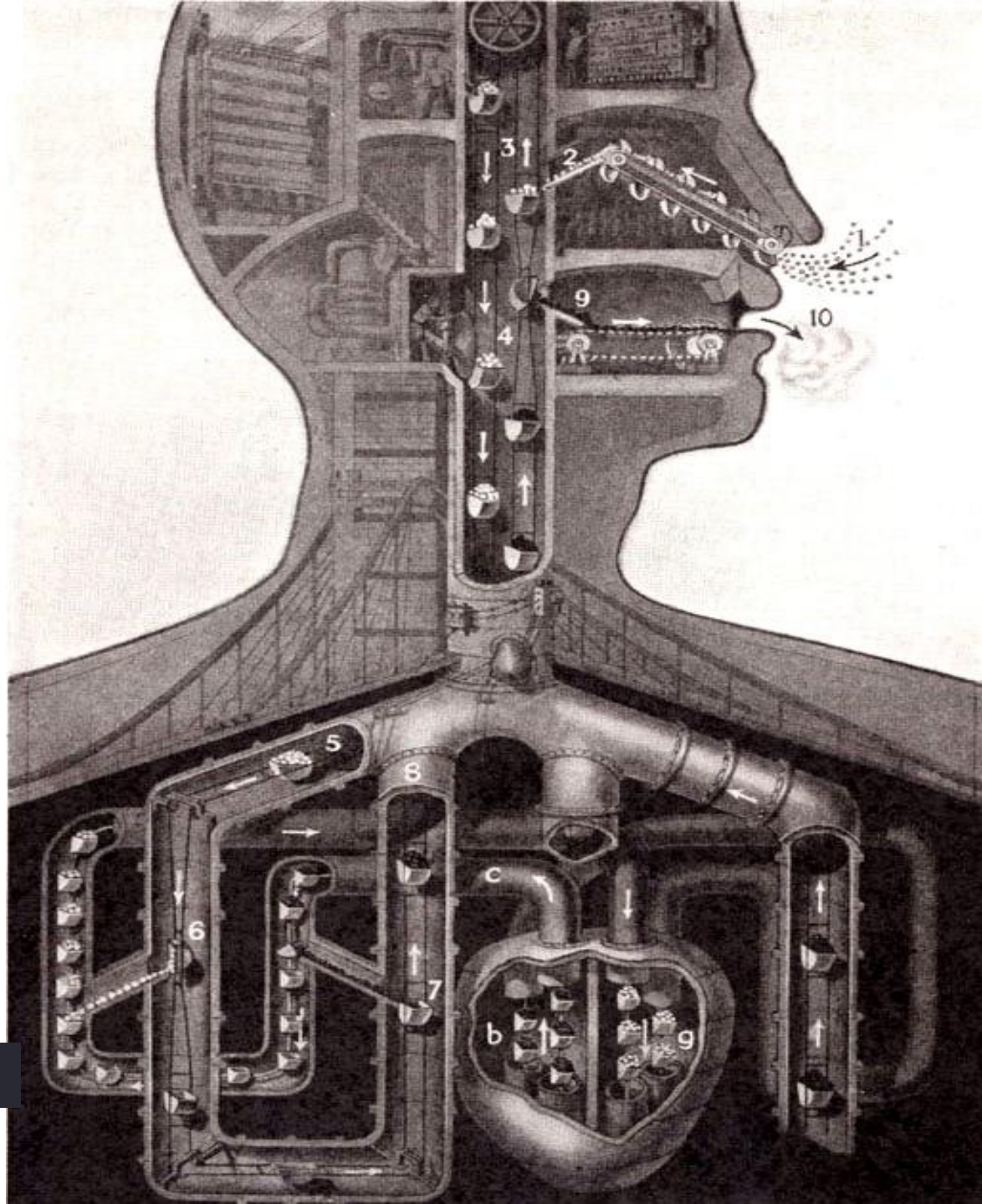
Conclusione

Per il trattamento dell’infezione tubercolare latente, un regime di 4 mesi di rifampicina offre:

- Un’aderenza terapeutica superiore
- Meno effetti collaterali
- Efficacia identica

rispetto ad un trattamento di 9 mesi con isoniazide

Grazie per la vostra attenzione



Fritz Kahn, « Die Atmung », 1926