

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS

Madrid, 28 settembre - 2 ottobre 2019

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



95 PAGINE
17 INTERVISTE
26 ARTICOLI

Introduzione

Anche quest'anno il congresso annuale della **European Respiratory Society**, tenutosi a Madrid dal 28 settembre al 2 ottobre e giunto alla sua ventinovesima edizione, non ha tradito le attese, riuscendo a coagulare, ancora una volta, il meglio della pneumologia mondiale, con contributi scientifici di livello elevato e ad ampio spettro sulle patologie respiratorie trattate.

Sul fronte strettamente societario, è stato eletto per la prima volta alla presidenza dell'ERS un fisiopetapista della riabilitazione, il prof. **Thierry Troosters**, Università Cattolica di Lovanio, Belgio. Questa elezione è stata vista come un auspicio a che l'ERS approfondisca la relazione professionale e multidisciplinare esistente tra la fisioterapia respiratoria e le altre specialità che si occupano della riabilitazione e della qualità della vita delle persone affette da patologie polmonari.

Farà, poi, certamente discutere nei prossimi mesi la posizione netta assunta dalla società scientifica europea a sfavore della sponsorizzazione, in futuro, di studi che ricevono fondi da aziende produttrici di sigarette elettroniche. Tale posizione si è concretizzata a seguito dell'accettazione di un emendamento, votato e inserito in statuto ERS, e ricalca quella emessa nel 2000 dalla società scientifica, che restringeva l'accesso ai ricercatori che ricevevano sovvenzioni dalle industrie del tabacco.

Per quanto riguarda l'asma, sono state discusse ampiamente le nuove linee guida GINA sul suo trattamento, che si caratterizzano per una novità saliente (in realtà attesa da tempo): lo stop all'impiego dei beta agonisti a breve durata d'azione (SABA) in monoterapia nell'asma lieve.

L'importanza della ricerca "real life" in Medicina Respiratoria è stata ribadita con la presentazione di registri nazionali italiani (registro nazionale AIPO-AIITO) e da studi di "real life" sull'impiego di farmaci biologici nella malattia.

Si è parlato di studi combinazioni di farmaci a dose fissa e di farmaci biologici per asma e Bpco, ma anche di altre opzioni farmacologiche che potrebbero ridurre il ricorso agli steroidi orali, considerato un problema (uno studio olandese ha dimostrato l'inappropriatezza d'impiego in un paziente su tre).

Non sono mancate, inoltre, novità importanti sui farmaci per le interstiziopatie polmonari diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica e, a differenza di quest'ultima, orfane di trattamento.

Si è parlato all'ERS anche di alcune innovazioni tecnologiche (vedi magliette intelligenti per misurare con accuratezza il respiro e monitorare la BPCO), come pure è stato rinnovato l'allarme per i rischi sulla salute respiratoria legati all'inquinamento atmosferico.

Abbiamo cercato di distillare e racchiudere in questo Speciale le principali novità emerse dal congresso ERS 2019, integrandole con interviste ad esperti presenti al congresso.

Speriamo di essere riusciti nell'intento e di essere di qualche utilità agli specialisti che, ogni giorno, hanno a che fare con queste patologie.

Buona lettura.

ERS

European Respiratory Society: per la prima volta un fisioterapista respiratorio alla presidenza

Sigarette elettroniche: stop a presentazione studi sponsorizzati da aziende produttrici.

Emendamento votato e inserito in statuto ERS



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci



ERS

ASMA

BPCO

FIBROSI POLMONARE

VARIE

European Respiratory Society: per la prima volta un fisioterapista respiratorio alla presidenza

Per la prima volta nella sua storia associativa e scientifica la European Respiratory Society – ERS, società che raccoglie oltre 22mila specialisti europei di varie discipline che si occupano di patologie del respiro e polmonari – ha eletto un presidente che ben conosce e rappresenta le problematiche e le esperienze della fisioterapia respiratoria: è **Thierry Troosters**, fisioterapista respiratorio e docente ordinario di Scienze della riabilitazione all'Università Cattolica di Lovanio (Belgio), che al Congresso annuale tenuto quest'anno a Madrid si è insediato alla guida della società scientifica.

Autore di circa 200 articoli su riviste scientifiche indicizzate sui temi della riabilitazione polmonare, Troosters è un esperto riconosciuto a livello mondiale sulle criticità riabilitative conseguenti alla BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) ed altre patologie respiratorie inclusa la fibrosi cistica e il trapianto di polmone, operando con un team dedicato per l'assistenza e la ricerca in ambito universitario. Il neo-presidente è stato anche chairman del programma Hermes (Harmonised Education in Respiratory Medicine) Physio della ERS avviato per armonizzare la formazione specifica dei professionisti sanitari di area respiratoria e, nel caso specifico, per definire il core curriculum e il profilo del fisioterapista respiratorio in Europa.

“Tutti i fisioterapisti respiratori in Italia ed Europa sono rimasti favorevolmente colpiti dall'elezione del professor Thierry Troosters alla presidenza dell'ERS”, commenta **Marta Lazzeri**,



Prof. Thierry Troosters

Le 3 aree di intervento della Società Europea di Malattie Respiratorie (ERS)

 **GUARDA IL VIDEO**

presidente dell'Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria (ARIR), “Molti colleghi italiani hanno collaborato con lui in varie occasioni sviluppando progetti comuni, trovando un professionista sempre disponibile, di enorme competenza, fortemente concentrato sul bene del paziente. Il nostro auspicio – conclude Marta Lazzeri - è che con la presidenza Troosters all'ERS si radichi e si ampli sempre di più la relazione professionale e multidisciplinare che c'è tra la fisioterapia respiratoria e le altre specialità che si occupano della riabilitazione e della qualità della vita delle persone con patologie polmonari”.

Sigarette elettroniche: stop a presentazione studi sponsorizzati da aziende produttrici.

Emendamento votato e inserito in statuto ERS

Ai ricercatori che ricevono fondi dalle compagnie di sigarette elettroniche sarà negato il permesso di presentare i loro studi. Questo l'obiettivo di un nuovo emendamento presentato e votato al 29° congresso della European Respiratory Society (ERS) tenutosi a Madrid dal 28 settembre al 2 ottobre.

La nuova disposizione, inserita nello statuto dell'ERS ricalca quella emessa nel 2000 che restringeva l'accesso ai ricercatori che ricevevano sovvenzioni dalle industrie del tabacco.

Scienziati e ricercatori influenzati

“Temiamo che i nostri colleghi siano usati” dice **Jørgen Vestbo**, dell'Università di Manchester. “I ricercatori potrebbero ricevere supporto per fare analisi di laboratorio ovviamente favorevoli per l'industria dello svapo” spiega. L'approccio infatti ricorda quello degli anni '60 e '70, quando le industrie di sigarette finanziavano ricerche che mostravano come il fumo non fosse così pericoloso quanto effettivamente oggi è stato dimostrato essere.

Vestbo è preoccupato che prevalga la scienza finanziata dalle industrie e il marketing, come successe nel caso del tabacco, anche perché le sigarette elettroniche sono viste come dispositivi meno dannosi.



Prof. Tobias Welte

I tre temi di salute pubblica affrontati al congresso dell'ERS di Madrid

 **GUARDA IL VIDEO**

Sigarette elettroniche: c'è ancora tanto da discutere sui suoi effetti

Una linea di pensiero pericolosa: “Non dobbiamo far finta di non vedere che buona parte delle industrie delle sigarette elettroniche ha legami diretti con quelle del tabacco” ammonisce.

A questo proposito due sessioni, di cui una sul danno polmonare indotto dalle sigarette elettroniche, sono state aggiunte all'ultimo minuto nell'agenda del congresso ERS: “abbiamo molto di cui discutere” ha affermato Vestbo.

E-cig più sicure del tabacco? Non si sa ancora

Un report emesso da una task force del comitato per il controllo del tabacco dell'ERS (1) (Eur Respir J. 2019;53:1801151), afferma che non ci sono prove che le sigarette elettroniche siano più sicure nel lungo periodo. Infatti non è ancora ben chiaro quali siano i danni che questi dispositivi possono causare.

Inoltre, l'uso delle sigarette elettroniche come mezzo per smettere di fumare mette gli scienziati e i clinici gli uni contro gli altri, sebbene siano entrambi dalla stessa parte.

Scienziati polarizzati

“Un fumatore accanito potrebbe passare alla sigaretta elettronica perché la ritiene migliore per lui, ma suo figlio sedicenne potrebbe invece avere grosse difficoltà a capire che questa può essere una soluzione per una persona che non riesce a smettere di fumare, ma una scelta terribile per un ragazzo che non ha mai fumato” dice Filippos Filippidis, medico e PhD all'Imperial College di Londra.

“Anche se siamo tutti dalla stessa parte, sulle sigarette elettroniche siamo divisi” aggiunge. Le recenti notizie di ospedalizzazioni e decessi di giovani dovute allo svapo hanno allarmato la comunità scientifica: “non conosciamo ancora gli effetti delle e-cig a lungo termine” dice Vestbo.

I danni dello svapo negli USA e in Europa

Un recente report su 53 ospedalizzazioni negli Usa è stato oggetto della sessione sui danni polmonari delle sigarette elettroniche aggiunto all'agenda. Questo report suggerisce che il delta-9-tetraidrocannabinolo contenuto nel liquido delle e-cig potrebbe causare una serie di malattie respiratorie che rappresentano una sindrome (o una serie di sindromi) emergenti (2). (N Engl J Med. Published online September 6, 2019).

“Dobbiamo capire cosa dire ai medici per meglio identificare chi giunge al pronto soccorso a causa delle sigarette elettroniche” dice Vestbo.



In Europa non c'è stata un'impennata di ricoveri per l'uso di questi dispositivi così come è accaduto negli Usa. “Potrebbe essere dovuto ai differenti modi, da Paese a Paese, di raccolta dei dati e anche dalle diverse politiche sul fumo vigenti” spiega.

Regole chiare per l'uso delle e-cig Worldwide

“In alcuni ristoranti europei si può ancora fumare e, per esempio, il Regno Unito è il Paese più user friendly per le e-cig, perché si ritiene sia un ottimo modo per smettere di fumare e perché si pensa siano meno dannose del fumo tradizionale” aggiunge.

“Bisogna mandare un segnale chiaro” afferma “perché più duratura è l'assenza di una legislazione sulle limitazioni all'uso delle sigarette elettroniche, più a lungo le industrie di questi dispositivi sono in grado di persuadere la popolazione della loro sicurezza e della loro capacità di dissuadere”.

In India sono state recentemente messe al bando le sigarette elettroniche per chi entra nel Paese, una legge coraggiosa perché in quel Paese si contano 106 milioni di utilizzatori delle e-cig. E negli Stati Uniti i liquidi aromatizzati, che attirano tantissimo i teenagers, sono vietati in molte giurisdizioni.

L'incremento del loro utilizzo tra i giovani americani è infatti salito dall'11,7% del 2017 al 20,8% nel 2018 (3) mentre gli adulti che vi fanno ricorso sono solo il 2,8% (dati aggiornati al 2017) (4).

“Le e-cig possono aiutare a smettere di fumare ma non tolgono la dipendenza dalla nicotina” dice Filippidis, che indica uno studio che compara le sigarette elettroniche coi cerotti alla nicotina come strumenti per smettere di fumare e che ha mostrato, dopo un anno, che le persone che usano e-cig sono più propense a continuare a usarle.

Angelo Piemontese

Bibliografia

- 1) Bals R et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. Eur Respir J 2019; 53: 1801151 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01151-2018>]
- 2) Layden JE et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Preliminary Report. NEJM 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
- 3) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67:1225-1232
- 4) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67:1276-1277



ASMA

Asma, importanti novità sulla terapia e la sua gestione dalle nuove linee guida GINA

L'importanza della ricerca "real life" in Medicina Respiratoria.
Manifesto del Respiratory Effectiveness Group

Asma grave, dal Registro Asma Grave AIPO-AIITO una fotografia della situazione nazionale relativa a questa condizione

Asma severo eosinofilico e mepolizumab: REALITI-A conferma, nella real world, l'efficacia e la sicurezza del trattamento osservata negli studi registrativi

Asma severo, studio olandese: inappropriato impiego steroidi orali in un paziente su tre

Asma, con la tripla terapia migliora la funzionalità polmonare e meno riacutizzazioni.
Studio su The Lancet

Asma, nuove analisi documentano rinnovato interesse per doxofillina

Asma severo eosinofilico e mepolizumab: analisi post-hoc dimostra appropriatezza posologia somministrazione sottocute al dosaggio indicato



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR★
il Giornale online sui Farmaci

Asma, importanti novità sulla terapia e la sua gestione dalle nuove linee guida GINA

Stigmatizzato l'impiego dei beta agonisti a breve durata d'azione (SABA) in monoterapia nell'asma lieve; introdotto il concetto di "terapia modulabile" in base alle preferenze del paziente (sotto supervisione medica); invocata la "tolleranza zero" nei confronti delle riacutizzazioni di malattia.

Sono queste, in sintesi, le tre novità principali delle nuove linee guida GINA che hanno introdotto modifiche sostanziali nella gestione della malattia e che sono state oggetto di discussione nel corso dell'ultimo congresso dell'ERS (European Respiratory Society), tenutosi a Madrid.

Qualche informazione sulla Global Initiative on Asthma (GINA)

Il gruppo GINA si propone l'obiettivo di migliorare la consapevolezza della classe medica, dei decisori della spesa sanitarie e delle politiche sanitarie pubbliche, nonché della popolazione, sui rischi legati all'asma e di migliorare sia la prevenzione che la gestione di questa condizione attraverso uno sforzo coordinato a livello globale.

Ogni anno, il Gruppo implementa delle raccomandazioni sulla gestione e il trattamento di questa malattia mediante pubblicazione di un report che si basa non solo sui dettami dell'evidence based medicine (EBM), ma si connota anche per un approccio integrato e onnicomprensivo alla gestione della condizione asmatica, declinato e adattato in base alle situazioni locali e a livello del singolo paziente.

Le novità delle Linee Guida GINA 2019

1) I SABA in monoterapia non vanno utilizzati

L'approccio terapeutico raccomandato dalle Linee Guida GINA si basa su una strategia a step (da 1 a 5) che tiene conto dello stadio di gravità dell'asma e che prevede un aumento della terapia in caso di "non controllo", con una riduzione dopo un periodo di "controllo stabile" (**tab.1**).

Gli obiettivi a lungo termine della gestione dell'asma sono il controllo dei sintomi, per poter mantenere normali livelli di attività, nonché la riduzione del rischio di peggioramento. Questo è un fattore essenziale per ridurre al minimo il rischio futuro di esacerbazioni e un progressivo declino della funzione polmonare.

Le nuove linee guida introducono cambiamenti nei primi due step di trattamento: stop alla monoterapia con SABA nei pazienti allo step 1 e aggiunta di raccomandazioni off-label, che prevedono il ricorso alla combinazione steroidi inalatori-formoterolo (ICS/LABA) come opzione di trattamento preferita e l'assunzione di ICS a posologia ridotta ogni volta che si assume un SABA. Queste raccomandazioni di trattamento sono state aggiunte alle strategie di trattamento proprie dello step 2, che già includono il ricorso giornaliero a ICS a dose ridotta come opzione terapeutica preferita.

La novità sull'impiego in monoterapia al bisogno dei SABA, non giunge inattesa ed ha una motivazione molto fondata alle spalle: per quanto il ruolo dell'infiammazione cronica

nell'asma sia ben documentato, alcune linee guida hanno raccomandato per lungo tempo il ricorso ai SABA al bisogno in monoterapia, privilegiando l'aspetto della broncodilatazione senza tener conto dei processi infiammatori sottostanti e, magari, esponendo paradossalmente questi pazienti a rischi maggiori.

È stato dimostrato, infatti, come l'utilizzo regolare di SABA potrebbe portare ad incremento dell'iperreattività bronchiale, perdita del controllo dell'asma, peggioramento della funzione polmonare e, alla fine, a incremento del rischio di riacutizzazioni potenzialmente letali o, da ultimo, ad arresto respiratorio. Non solo: è stato anche documentato come l'uso eccessivo di beta2-agonisti rappresenti un fattore associato a mortalità da asma.

“Nell'ultima versione delle linee guida GINA – spiega ai nostri microfoni il dr. **Claudio Micheletto** (Direttore Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Università Integrata di Verona) - viene recepito il concetto per cui anche i pazienti con asma lieve possono avere delle crisi asmatiche molto severe che non vanno trattate in monoterapia con broncodilatatori al bisogno. Ogni paziente, invece, a seconda della stadiazione della gravità della malattia, deve essere sempre trattato con una terapia anti-infiammatoria steroidea (di fondo o al bisogno) perché è importante curare anche la malattia e non inseguire solamente il sintomo”.

Per le ragioni sopra indicate, si preferisce suggerire il ricorso alle combinazioni ICS/LABA (che uniscono l'effetto anti-infiammatorio a quello broncodilatatore [la combinazione bu-

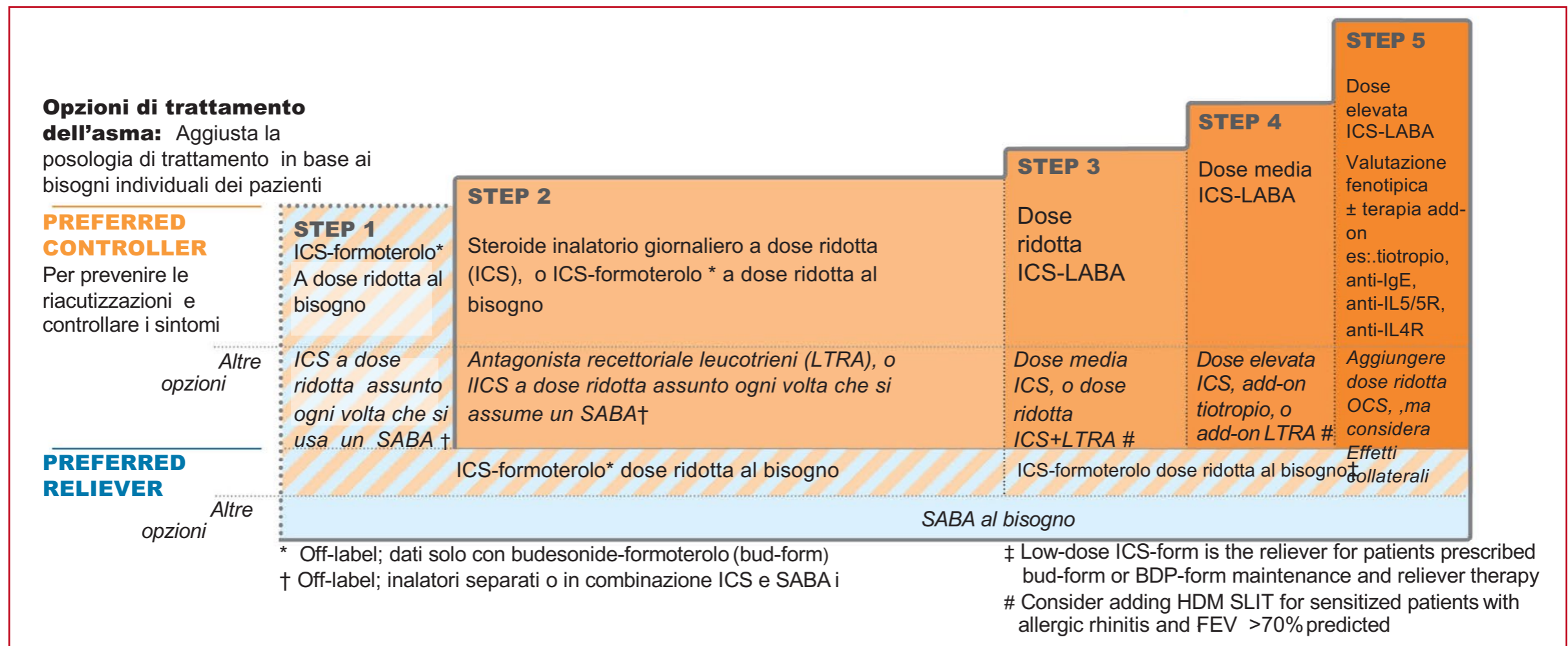


Tabella 1.



Dott. Claudio Micheletto

**I 3 messaggi chiave delle Linee Guida GINA 2019
per diagnosi e terapia asma**

 **GUARDA IL VIDEO**

desonide/formoterolo è quella che, attualmente, si associa ad un maggior numero di documentazioni di efficacia) piuttosto che continuare ad assumere SABA e aggiungere un ICS.

2) Personalizzazione della terapia in base alle preferenze dei pazienti (sotto supervisione medica)

Le Linee guida GINA sottolineano la centralità del paziente nel processo decisionale relativo all'adozione della terapia a lui più congeniale (sempre sotto supervisione medica e dopo discussione e decisione condivisa con il medico curante) a seconda dello stato in cui si trova.

L'asma, infatti, è una malattia che si può caratterizzare per la presenza di fasi di remissione e di riacutizzazione. Di qui il concetto di terapia modulabile, resa possibile grazie al sup-



porto del medico curante che fornisce al paziente alcuni parametri obiettivi di valutazione che gli consentano di fare la scelta terapeutica più gradita.

Gli estensori delle LG hanno individuato due strategie di modulazione delle terapie in base alle preferenze dei pazienti: la strategia “preferred controller” (tipica del paziente maggiormente propenso ad utilizzare una terapia di mantenimento giornaliera che gli consenta di tenere sotto controllo sia i sintomi che le riacutizzazioni) e la strategia “preferred reliever” (tipica del paziente più incline ad usare la terapia al bisogno).

Identificati questi due fenotipi di pazienti, i ricercatori hanno stratificato le opzioni terapeutiche disponibili per i 5 step già noti.

Dalla stratificazione emerge come, in tutti gli step, a fare la parte del leone sia l'associazione ICS-LABA (es: budesonide-formoterolo, la combinazione farmacologica per la quale sono attualmente presenti più dati). Su questa terapia di combinazione si innestano, via via, altri farmaci inalatori o per os (tiotropio, antagonisti recettoriali dei leucotrieni, steroidi orali (questi ultimi da non privilegiare in ragione del rischio di insorgenza di effetti collaterali anche gravi), in ragione della gravità della patologia.

3) Tolleranza zero contro le riacutizzazioni di malattia

Le ultime LG GINA si caratterizzano, per la prima volta per il lancio di uno slogan che rimarca l'obiettivo primario della terapia dell'asma: l'azzeramento degli eventi di riacutizzazione di malattia.

Tale obiettivo non deve rimanere lettera morta e non deve spingere ad accontentarsi del ricorso a più cicli di somministrazione di steroidi sistemici, in quanto le riacutizzazioni incidono sulla storia naturale di malattia e incidere anche pesantemente sulla Qualità di vita (QoL) dei pazienti.

“Per quanto ambizioso – conclude Micheletto – il goal dell'abbattimento del rischio di riacutizzazioni è a portata di mano, grazie alle opzioni terapeutiche disponibili” e, insieme alla normalizzazione della funzione respiratoria e il miglioramento dei sintomi, va perseguito senza indugi.

Nicola Casella

Bibliografia

New recommendations and priorities for asthma management. ERS 2019; Hot topics Session, Presented September 30, 2019.



L'importanza della ricerca “real life” in Medicina Respiratoria. Manifesto del Respiratory Effectiveness Group

Ricerca “real life” non alternativa ma complementare alla trialistica. Questo il senso di un **Manifesto del Respiratory Effectiveness Group (REG)**, che comprende tra i suoi membri il prof. **Giorgio Walter Canonica**, pubblicato recentemente su **European Respiratory Journal**, che si è proposto di trovare un consenso su come debbano essere raccolti qualitativamente i dati clinici nella “real life” perché questi abbiano un'evidenza di tipo scientifico.

Il REG (The Respiratory Effectiveness Group) è stato creato nel 2013 per promuovere una ricerca “real life” di elevata qualità metodologica nella ricerca delle malattie respiratorie.

I vantaggi e gli svantaggi dei trial clinici randomizzati e il contributo potenziale degli studi real life

I trial clinici randomizzati (RCT) sono universalmente considerato il gold standard per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti. Il loro principale punto di forza è che, attraverso la pratica della randomizzazione, sono in grado di evitare sbilanciamenti tra i gruppi messi a confronto: per questa ragione, le differenze osservate tra gruppi relative agli outcome alla fine del trial sono ascrivibili proprio agli effetti del trattamento.

La loro debolezza, invece, è legata alla limitata generalizzazione dei risultati alla popolazione reale in quanto, in base al loro disegno, i trial tendono a reclutare popolazioni di pazienti altamente selezionate. Dato che gli esseri umano sono biologicamente eterogenei, questi non reagiscono in modo uniforme ai trattamenti farmacologici. Ne consegue che i risultati osservati in una determinata popolazioni possono essere applicati solo a quella e non estrapolati ad altre, senza ricorrere a test complementari.

Le questioni metodologiche da risolvere negli studi “real life”

Gli studi real world sono disegnati allo scopo di testare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco rispetto ad altri trattamenti esistenti nella pratica clinica reale anziché in un setting strettamente controllato, tipico dei trial clinici randomizzati.

I pazienti di questi studi, per esempio, non soggiacciono a criteri di esclusione molto restrittivi (dovuti alla presenza di più condizioni morbose concomitanti). Per queste ragioni, i loro risultati si applicano a popolazioni di pazienti più eterogenee e, quindi, più vicine alla popolazione di pazienti visitata nella pratica clinica reale.

Esistono però dei fattori che complicano la loro esecuzione, rispetto ai trial clinici tradizionali e che riguardano, sostanzialmente, le metodologie da adottare per estrarre l'evidenza scientifica anche da questi studi.

Gli auspici del Manifesto

Alla luce di queste considerazioni, gli estensori del documento, in estrema sintesi, auspicano l'inclusione di studi real life di elevata qualità metodologica nello sviluppo delle future linee guida di trattamento delle malattie respiratorie e nei processi regolatori alla base dell'impiego di un farmaco per una determinata condizione. Questa prassi, non alternativa ma complementare all'inclusione nelle linee guida dei trial cli-

nici randomizzati, potrebbe contribuire, secondo gli estensori del documento all'identificazione delle migliori opzioni di trattamento attraverso l'identificazione delle popolazioni in grado di rispondere meglio alla terapia testata.

A tal riguardo, il gruppo REG ha ricordato che sono ora disponibili strumenti ad hoc che sono in grado di valutare in modo rigoroso la qualità di uno studio real life come "rilevante".

Nicola Casella

Bibliografia

Roche N et al, on behalf of the Respiratory Effectiveness Group Collaborators. The importance of real-life research in respiratory medicine: manifesto of the Respiratory Effectiveness Group. Eur Respir J 2019; 54: 1901511



Asma grave, dal Registro Asma Grave AIPO-AIITO una fotografia della situazione nazionale relativa a questa condizione

È stato presentato, durante il Congresso Internazionale dell'European Respiratory Society (ERS), in corso a Madrid, uno dei più importanti Progetti di Ricerca del Centro Studi AIPO: il Registro Asma Grave/The Italian Registry on Severe Asthma (IRSA).

Sono stati **Claudio Micheletto**, membro del Board Scientifico dello studio e **Adriano Vaghi**, Responsabile del Centro coordinatore, a presentare, nel corso di una sessione che si è tenuta la mattina del 29 Settembre presso il World Village Theatre, lo stato dell'arte e le peculiarità del Registro Asma Grave. Si tratta di uno strumento che, attraverso la raccolta di dati di "real-life" relativi ai pazienti affetti da questa patologia, consente di mettere in luce peculiarità cliniche, diagnostico-terapeutiche e sociali dell'Asma Grave con le sue varie espressioni fenotipiche (1).

Perché un registro dell'asma grave

Come è noto, l'asma è una patologia cronica ostruttiva delle vie aeree respiratorie eterogenea, che si caratterizza per la presenza di diversi fenotipi clinici che sono il risultato della complessa interazione esistente tra fattori ambientali e genetici (2) **(box 1)**.

Box 1 - I numeri dell'Asma nel nostro Paese

In Italia l'incidenza dell'asma è pari al 4,5% della popolazione, ossia circa 2,6 milioni di persone e una buona parte dei casi di asma è causato dalla presenza di una o più allergie. L'asma grave invece riguarda fino al 10% della popolazione complessiva di asmatici ed ha un importante impatto sulla qualità di vita delle persone che ne soffrono.

L'asma grave, attualmente, è responsabile del consumo di circa l'80% delle risorse dedicate all'asma e tra i circa 300.000 asmatici gravi italiani, uno su tre è un giovane di età inferiore a 14 anni.

Se, l'asma grave, non viene trattato in modo adeguato, può condizionare gravemente la qualità della vita, causando limitazioni dell'attività fisica, disturbi del sonno e assenze dal lavoro o dalla scuola. Nei casi più gravi possono essere necessari frequenti ricoveri in ospedale e, talvolta, le crisi più acute e intense possono mettere a repentaglio la vita dei pazienti, come riportato in occasione dei recenti tragici episodi di cronaca.

In ragione dell'esistenza di molteplici fenotipi, i pazienti asmatici sottoposti a terapia farmacologica possono mostrare un ampio spettro di risposte differenti alla terapia, andando incontro a crisi respiratorie ostruttive severe e ad un maggior rischio di asma potenzialmente letale.

Per rispondere alla necessità di implementazione del miglior approccio alla gestione di questi pazienti, l'American Thoracic Society e la European Respiratory Society hanno pubblicato, congiuntamente, delle raccomandazioni e delle linee guida sulla valutazione e il trattamento dell'asma severo nei bambini e nell'adulto [3]. Stando a queste linee guida ATS/ERS, i pazienti con asma severo necessitano del ricorso a dosi elevate di steroidi inalatori (ICS) con l'aggiunta di un secondo farmaco di controllo della condizione asmatica, come un LABA, un modificatore dei leucotrieni o la teofillina e/o dell'impiego continuo o simil tale di steroidi sistemici (con tutti i problemi che quest'ultima scelta comporta, in termini di effetti collaterali).

In caso di controllo insoddisfacente dell'asma, invece, la disponibilità di farmaci biologici rende oggi possibile l'opportunità di dare ai pazienti l'opzione di trattamento più appropriata, riducendo l'interruzione della terapia (osservata spesso con le terapie tradizionali).

Se, però, questi trattamenti offrono una possibilità di miglioramento della gestione della malattia, l'eterogeneità degli outcome clinici e dei fenotipi suggerisce che molti pazienti potrebbero avere difficoltà di trattamento e che i farmaci utilizzati potrebbero non risultare efficaci, soprattutto nei bambini.

Per ovviare al problema, la Società Italiana delle Malattie Respiratorie Pediatriche (SIMRI) ha sviluppato, per la prima volta in Italia, un registro per la raccolta di casi pediatrici di asma severo, con lo scopo di identificare i fattori di rischio, i fenotipi clinici e sviluppare una terapia personalizzata [4]. I risulta-



Dott. Claudio Micheletto

**Registro Asma Grave AIPO-AIITO:
razionale, caratteristiche e valore aggiunto**

 **GUARDA IL VIDEO**

ti del registro, tuttavia, si caratterizzano per due limiti: 1) gli adolescenti non sono ammessi nelle unità di cura pediatrica e, per questa ragione, i loro dati non sono riportati nel registro in questione; 2) è impossibile valutare la progressione di malattia e le sue evoluzioni dall'adolescenza all'età adulta.

Per contro, il registro italiano RITA (Registro Italiano Asma grave/non controllato) sull'asma severo/non controllato ha recentemente prodotto i primi risultati relativamente ai soli pazienti adulti [5].

La necessità, pertanto, di creare un singolo registro che tenga conto dei casi di asma, sia pediatrico che adulto, ha portato l'AIITO (Associazione Italiana degli Allergologi e Immunologi Ospedalieri) e l'AIPO (Associazione Italiana degli Pneumologi Ospedalieri) a unire le loro forze per proporre e realizzare l'istituzione di un Registro Italiano sull'Asma Severo (IRSA), al fine di raccogliere contestualmente i dati di real life sia di pazienti adolescenti che adulti.

Qualche informazione sullo studio

Il Registro Italiano sull'Asma Severo è uno studio osservazionale, retrospettivo e/o trasversale, non interventistico, multicentrico e nazionale.

L'obiettivo è quello di raccogliere dati di "real life" relativi a pazienti affetti da asma grave, al fine di valutare e approfondire le questioni relative alla terapia, all'epidemiologia, alla gestione, alla diagnosi clinica, ai costi diretti e indiretti e alle diverse espressioni fenotipiche di malattia.

Diversi i parametri raccolti nel registro **(figura 1)**. Questi dati, assieme ai dati demografici, sono e verranno registrati ad una prima visita (anche retrospettiva) e nelle visite successive di follow-up a cadenza annuale **(figura 2)**.

Lo studio, avente una durata prevista di 5 anni, ha coinvolto 4.800 pazienti, provenienti da 105 Centri per l'asma, dislocati sul territorio nazionale.

PARAMETRI DA RACCOGLIERE

- Dati anamnestici e demografici
- Storia di fumo
- Storia dell'asma e delle allergie
- Punteggio ACT o ACQ
- Riacutizzazioni e ospedalizzazioni nei 12 mesi precedenti alla visita
- Costi sanitari diretti e indiretti
- Comorbidità
- Valutazioni di laboratorio e test diagnostico-funzionali
- Trattamento per asma
- Follow up a 12 mesi:
 - Controllo gravità (punteggio ACT o ACQ)
 - Riacutizzazioni
 - Valutazioni di laboratorio e test diagnostico-funzionali
 - Revisione terapia

Figura 1



Figura 2

I pazienti eleggibili allo studio erano pazienti di ambo i sessi e con un'età uguale o superiore ai 14 anni, con una diagnosi di asma severo in base alle linee guida GINA, in trattamento regolare con una delle opzioni seguenti di trattamento: 1) dosi elevate di steroidi inalatori e beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA); 2) dosi medie-elevate di ICS/LABA e antagonisti dei recettori leucotrienici (LTRA); 3) dosi medie/elevate di ICS/LABA e teofillina; 4) steroidi orali per almeno 150 giorni/anno e terapia inalatoria.

Costituivano motivo di esclusione dallo studio la presenza di una storia clinica di Bpco o di altre malattie respiratorie.

Presentazione dei dati a 2 anni al prossimo congresso AIPO di Firenze

La consistente casistica analizzata nei primi 2 anni di vita dello studio, unitamente all'attenta fenotipizzazione di ogni singolo paziente, permetterà di studiare le peculiarità della malattia e le risposte ai differenti approcci terapeutici, identificando i fenotipi patologici non responder alle terapie standard.

Lasciando la disamina completa dei dati alla prossima assise congressuale nazionale, è emerso, comunque, da una veloce rassegna dei dati all'ERS, come la quasi totalità dei pazienti affetti da asma severo presentasse almeno una comorbidità (87%) – in particolare reflusso gastroesofageo, sinusite e poliposi nasale - e come la prevalenza più elevate di comorbidità venisse documentata nel gruppo in trattamento con steroidi orali.

È emerso, inoltre, un altro dato allarmante: quasi il 65% dei pazienti asmatici del registro presentava una condizione di asma non controllato. Ancora una volta è stato evidenziato, pertanto, un impatto negativo degli steroidi orali in questa situazione: infatti, il 38% dei pazienti con asma non controllato era in trattamento con steroidi orali, a fronte di 16% di pazienti con condizione asmatica controllata in terapia con questi farmaci.

Nel complesso, questi dati sembrano suggerire che il ricorso ai nuovi trattamenti in grado di ridurre l'esposizione agli steroidi orali potrebbe ridurre l'impatto di queste condizioni.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) [Comunicato stampa AIPO](#)
- 2) Micheletto C et al. On Behalf of IRSA; Severe asthma in adolescents and adults: a national, multicenter registry in real life. Eur Ann Allergy Clin immunol 2018; 60(5):196-201
- 3) Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43:343-73.
- 4) Montella S et al. Severe asthma features in children: a case-control online survey. Ital J Pediatr 2016; 42:1-9.16. Maio S, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al. AGAVE group. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. Allergy 2018; 73:683-95.
- 5) Maio S et al. AGAVE group. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. Allergy 2018; 73:683-95.

Asma severo eosinofilico e mepolizumab: REALITI-A conferma, nella real world, l'efficacia e la sicurezza del trattamento osservata negli studi registrativi

Sono stati presentati a Madrid, nel corso del congresso annuale dell'ERS (European Respiratory Society) i risultati ad interim a 12 mesi di REALITI-A, uno studio condotto nella pratica clinica reale, che hanno confermato la capacità di mepolizumab, inibitore di IL-5, di ridurre in modo significativo le riacutizzazioni di malattia asmatica grave eosinofila e di consentire un "risparmio di steroidi" (effetto steroid-sparing), come documentato negli studi clinici registrativi [1]. Le "evidenze real world" sull'impiego di mepolizumab nell'asma severo eosinofilico nella pratica clinica quotidiana saranno utili per migliorare la gestione terapeutica di questi pazienti, adattandola alle loro particolari caratteristiche fenotipiche.

I presupposti di REALITI-A

L'asma grave eosinofilo identifica un fenotipo di asma grave che si caratterizza per la presenza di riacutizzazioni frequenti, cattivo controllo della malattia e infiammazione eosinofila. La proliferazione, maturazione e attivazione degli eosinofili sono controllate dalla citochina interleuchina 5 (IL-5), che è il bersaglio di mepolizumab (**box 1**).

Studi precedenti controllati verso placebo hanno evidenziato che il trattamento con questo anticorpo permette di ridurre in



Prof. Walter Canonica

**Mepolizumab nell'asma severo:
conferme dai dati del registro REALITI-A**

 **GUARDA IL VIDEO**

modo consistente le riacutizzazioni e il consumo di steroidi orali, oltre a migliorare nettamente il controllo della malattia.

“REALITI-A – spiega ai nostri microfoni il prof. **Giorgio Walter Canonica** (Direttore del Centro medicina personalizzata: Asma e Allergologia Humanitas Research Hospital, Rozzano, MI) – come si deduce già dal nome, è uno studio che si è proposto di verificare nella pratica clinica reale quello che si è osservato

Box 1 - Informazioni su mepolizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale che diminuisce la maturazione e la sopravvivenza dell'eosinofilo legandosi all'interleuchina-5 (IL-5) e impedendogli di interagire con il recettore dell'IL-5, riducendo così gli eosinofili nel sangue.

L'asma grave è definito come quello che richiede un trattamento con corticosteroidi inalati ad alte dosi (ICS) più un secondo farmaco (e/o corticosteroidi sistemici) per evitare che diventi "incontrollato" o che rimanga "incontrollato" nonostante questa terapia. I pazienti affetti da asma grave sono spesso classificati anche in base all'uso a lungo termine di corticosteroidi orali (OCS). In un sottogruppo di pazienti affetti da asma grave, la sovrapproduzione di eosinofili (un tipo di globuli bianchi) è nota per causare infiammazione nei polmoni.

L'interleuchina-5 (IL-5) è il principale promotore della crescita, dell'attivazione e della sopravvivenza dell'eosinofilo e fornisce un segnale essenziale per il movimento dell'eosinofilo dal midollo osseo al polmone. Gli studi suggeriscono che circa il 60% dei pazienti con asma grave hanno infiammazione eosinofilica delle vie respiratorie.

Il farmaco è disponibile nel nostro Paese ormai da 2 anni per il trattamento dell'asma severo eosinofilico nell'adulto; l'indicazione al trattamento in pediatria, invece, è stata ottenuta un anno fa.

negli studi registrativi sul mepolizumab". Ciò in quanto gli studi registrativi effettuano una selezione dei pazienti da trattare molto spinta che, spesso, non rispecchia la popolazione ben più ampia ed eterogenea che si incontra nella pratica clinica.

Il disegno dello studio

REALITI-A è uno studio osservazionale internazionale prospettico, della durata di 2 anni, che prevede un singolo braccio di trattamento, che ha reclutato pazienti con asma severo eosinofilico, sottoposti a trattamento con mepolizumab alla dose registrata di 100 mg sottocute. I ricercatori hanno raccolto i dati relativi ai pazienti sottoposti al trattamento con l'inibitore di IL-5, come pure i dati relativi all'anno precedente l'introduzione del farmaco biologico nella cura dei pazienti (in terapia standard).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dal tasso di riacutizzazioni asmatiche clinicamente significative (necessitanti, cioè, di ricorso agli steroidi orali e/o del ricovero in ospedale o a visita in Pronto Soccorso). Tra gli endpoint secondari principali dello studio, invece, vi era il numero di riacutizzazioni necessitanti di ospedalizzazione/visita in PS e terapia di mantenimento con steroidi orali.

I dati che sono stati presentati al congresso sono il risultato di un'analisi ad interim ad un anno dall'inizio dello studio e comprendono anche una valutazione, oltre che dell'efficacia del trattamento, anche della sua sicurezza, in termini di comparsa di eventi avversi legati al trattamento.

Lo studio ha incluso 368 pazienti, aventi un'età media di 53 anni e una media geometrica della conta di eosinofili nel san-

gue pari a 370 cellule/mcl. Il 62% del campione era costituito da individui di sesso femminile; quanto allo status di fumatore, invece, i fumatori/ex fumatori rappresentavano il 39% del campione. Infine, il 70% dei pazienti dello studio era in terapia con steroidi orali.

Conferme di riduzione delle esacerbazioni del consumo di steroidi e della safety del trattamento

La riduzione del tasso di riacutizzazioni asmatiche clinicamente significative ottenuta con mepolizumab, già documentata negli studi registrativi, è stata confermata nei dati ad interim (12 mesi) di REALITI-A, risultando addirittura più incisiva nella real world - rate ratio pari a 0,31 [-69%; IC95%= 0,27-0,35] (figura 1).

Anche la riduzione di RR dell'endpoint secondario principale (pazienti asmatici necessitanti sia di ospedalizzazione che di steroidi orali di mantenimento) è risultata molto rilevante, risultando pari ad un valore di 0,23 [-77%; IC95%=0,18-0,30].

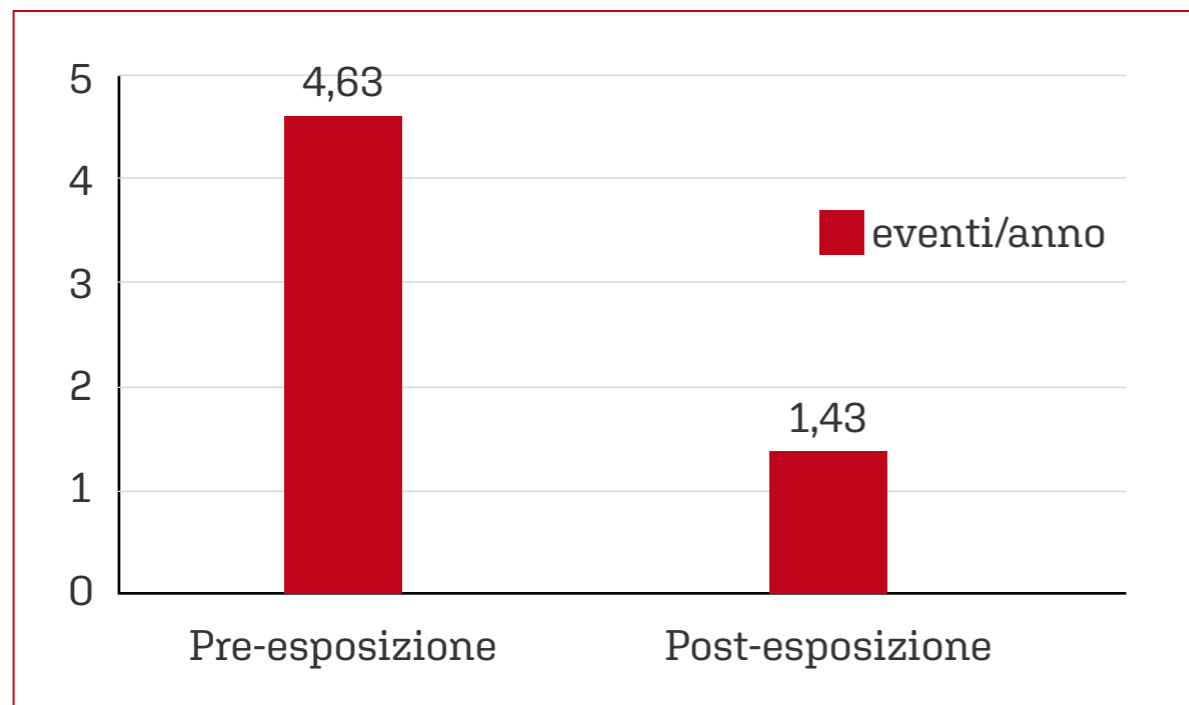


Figura 1 –Eventi annuali di riacutizzazioni clinicamente significative in pre-esposizione e post-esposizione Mepolizumab

Per quanto riguarda il ricorso agli steroidi orali, i dati disponibili per 159 pazienti all'inizio del trattamento con mepolizumab e per 143 pazienti dopo 53-56 settimane hanno mostrato un dimezzamento della mediana del loro dosaggio di impiego (da 10 mg a 5 mg a 53-56 settimane). A tal proposito, il prof. Canonica ha sottolineato anche come la riduzione del loro impiego sia stata osservata già a partire dalla 17esima-20esima settimana dall'inizio del trattamento con mepolizumab nei pazienti con riacutizzazioni asmatiche severe (quelle necessitanti di ospedalizzazione, oltre che di steroidi orali).

Inoltre, lo studio ha documentato come, dopo 53-56 settimane, il 34% dei pazienti (49 su 143) abbia sospeso del tutto il trattamento con steroidi orali.

Sul fronte della safety, lo studio non ha documentato l'emersione di nuovi eventi avversi rispetto a quanto già noto. Cinquantatré pazienti (pari al 14% del totale) hanno riferito eventi avversi legati al trattamento con mepolizumab (due dei quali seri). Non sono stati documentati, invece, eventi letali associati al trattamento.

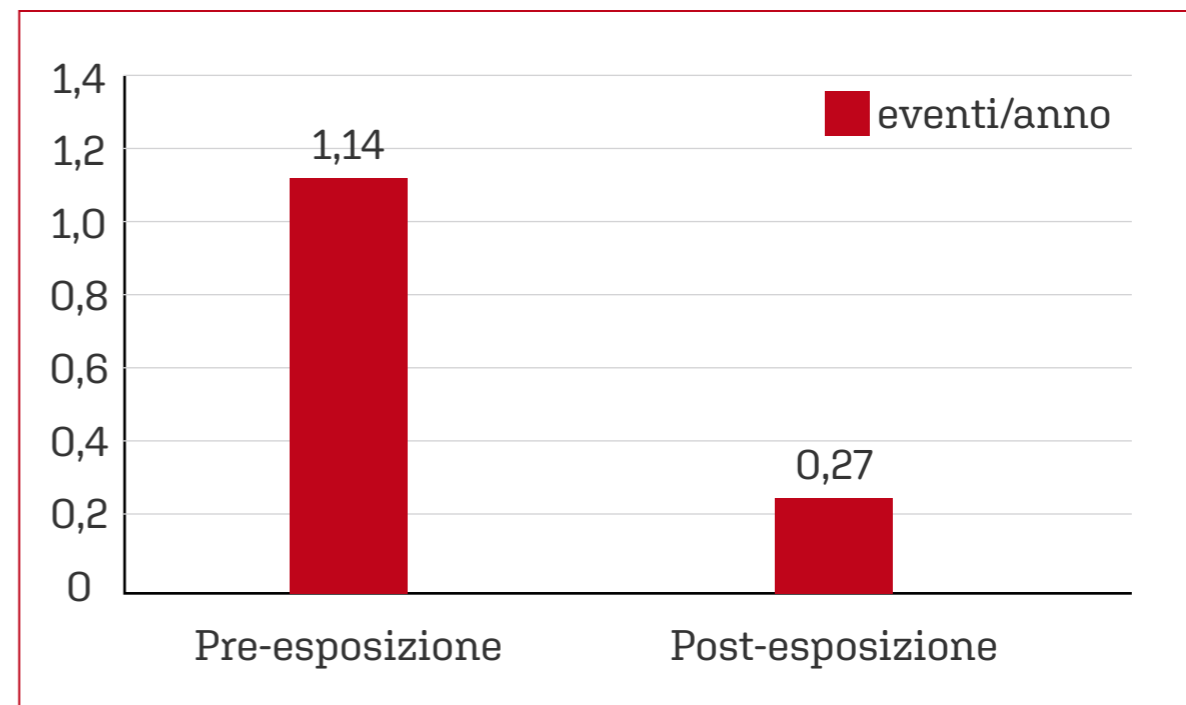


Figura 2 – Eventi annuali di riacutizzazioni necessitanti di visita in Pronto Soccorso/ospedalizzazione

Le implicazioni dello studio

I risultati ad interim (1 anno) dello studio REALITI-A mostrano che, anche nella real world, il trattamento con mepolizumab riduce in modo significativo sia le riacutizzazioni di malattia asmatica eosinofilica che il ricorso agli steroidi orali, notoriamente associato ad una serie di effetti collaterali non trascurabili, con implicazioni in termini di costi e problemi di gestione, soprattutto, nei pazienti affetti da più patologie.

“Ciò – spiega Canonica ai nostri microfoni - consente di delineare uno scenario diverso per il trattamento di questi pazienti, alternativo alla terapia inalatoria, sulla cui aderenza, purtroppo, esistono problemi”.

“Ancora oggi – continua - in base ai dati del registro SANI (Severe Asthma Network in Italy) [2], il 64% dei pazienti con asma grave è ancora in terapia con steroidi sistemici. Ridurre il loro impiego, oggi, è sicuramente un must da perseguire nella gestione di questi pazienti”.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Harrison T et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. ERS 2019: Abstract nr. 5539
- 2) <https://www.pharmastar.it/news/pneumo/the-sani-project-verso-una-gestione-personalizzata-e-di-precisione-del-paziente-con-asma-severo--25116>



Mepolizumab mediante autoiniettore (o siringa pre-riempita): una nuova modalità di somministrazione che rende possibile la terapia domiciliare

Come è noto, la ricerca farmacologica si propone, fondamentalmente, due obiettivi:

1. lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche in grado di rispondere agli *unmet need* di efficacia delle terapie esistenti;
2. l'ottimizzazione delle formulazioni o dei device di somministrazione di farmaci già disponibili per migliorare l'aderenza al trattamento.

A questo secondo obiettivo rispondono due nuovi studi, presentati nel corso del congresso ERS, che hanno valutato il gradimento del paziente di una nuova formulazione di mepolizumab mediante autoiniettore pre-riempito (AI) o siringa pre-riempita (PFS) rispetto alla formulazione liofilizzata attuale, da ricostituire, che avrebbe il vantaggio di consentire l'autosomministrazione domiciliare del farmaco, liberando i centri dell'asma da questa incombenza e il paziente dalla necessità di frequenti spostamenti dal luogo di residenza al centro di riferimento.

Ad oggi, l'autoiniettore pre-riempito di mepolizumab è stato approvato sia dall'ente regolatorio Usa (Fda) che da quello UE (Ema) e rappresenta l'unico farmaco anti IL-5 ad aver ottenuto l'autorizzazione d'impiego sia nello spazio Usa che in quello UE, per la somministrazione domiciliare.

Primo studio: ottima soddisfazione dei pazienti per l'autoiniettore pre-riempito

Lo studio, a braccio singolo, ha valutato, mediante somministrazione di questionari ad hoc, l'impiego di mepolizumab, somministrato mediante autoiniettore (AI) pre-riempito, su 159 pazienti, provenienti dalla pratica clinica reale, affetti



Dott. Gianenrico Senna

Mepolizumab nell'asma: nuove formulazioni liquide in arrivo rendono possibile la terapia domiciliare

 **GUARDA IL VIDEO**

da asma grave eosinofilo (figura 1). I pazienti hanno ricevuto mepolizumab in AI pre-riempito a cadenza mensile fino a 12 settimane, in ambiente ospedaliero o domiciliare. La somministrazione di mepolizumab mediante AI poteva essere accompagnata o meno da un pittogramma che descriveva in modo succinto la tecnica di iniezione.

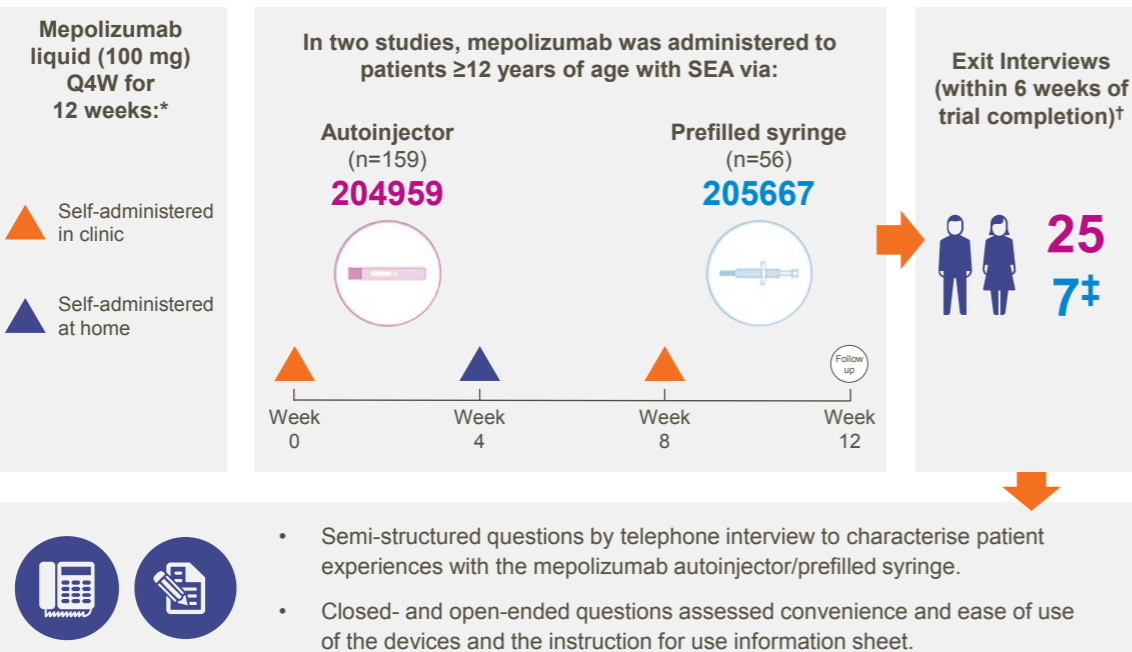
Analizzando i risultati principali (figura 2), è emerso che:

- $\geq 98\%$ di pazienti è stato in grado di iniettarsi correttamente la terza dose di mepolizumab utilizzando l'AI pre-riempito (con o senza pittogramma).
- Il 96% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto/molto soddisfatto dell'autosomministrazione domiciliare di mepolizumab mediante AI pre-riempito.
- Il 96% dei pazienti precedentemente sottoposti a tratta-

Methods

Study design

(NCT03099096 and NCT03021304)



Both studies were open-label, single-arm, repeat dose, multi-centre, Phase III studies; *Doses were administered at Weeks 0, 4 and 8; end of study assessments were conducted at Week 12; †Each interview lasted approximately 30–45 minutes; ‡One interview with the patient from Russia was not fully administered; Qualitative data were analysed using the ATLAS.ti qualitative data analysis software version 7.5.151 using methodology described by Willis (2005).¹ Q4W, once every 4 weeks.

Figura 1

mento con mepolizumab da parte di un operatore sanitario ha dichiarato di preferire l'autosomministrazione domiciliare rispetto a quella assistita ed eseguita nei centri asmatici di afferenza.

- Un'ampia maggioranza di pazienti ha riconosciuto la facilità d'impiego dell'AI pre-riempito e si è dichiarata in grado di effettuare senza problemi l'autosomministrazione di mepolizumab.
- I pazienti hanno espresso una soddisfazione complessiva elevata nei confronti del device, al punto di esprimere la loro intenzione di condividere la loro esperienza positiva verso questa modalità di trattamento con mepolizumab agli altri pazienti.

A positive treatment experience was reported by the majority of patients, based on results from a quantitative questionnaire

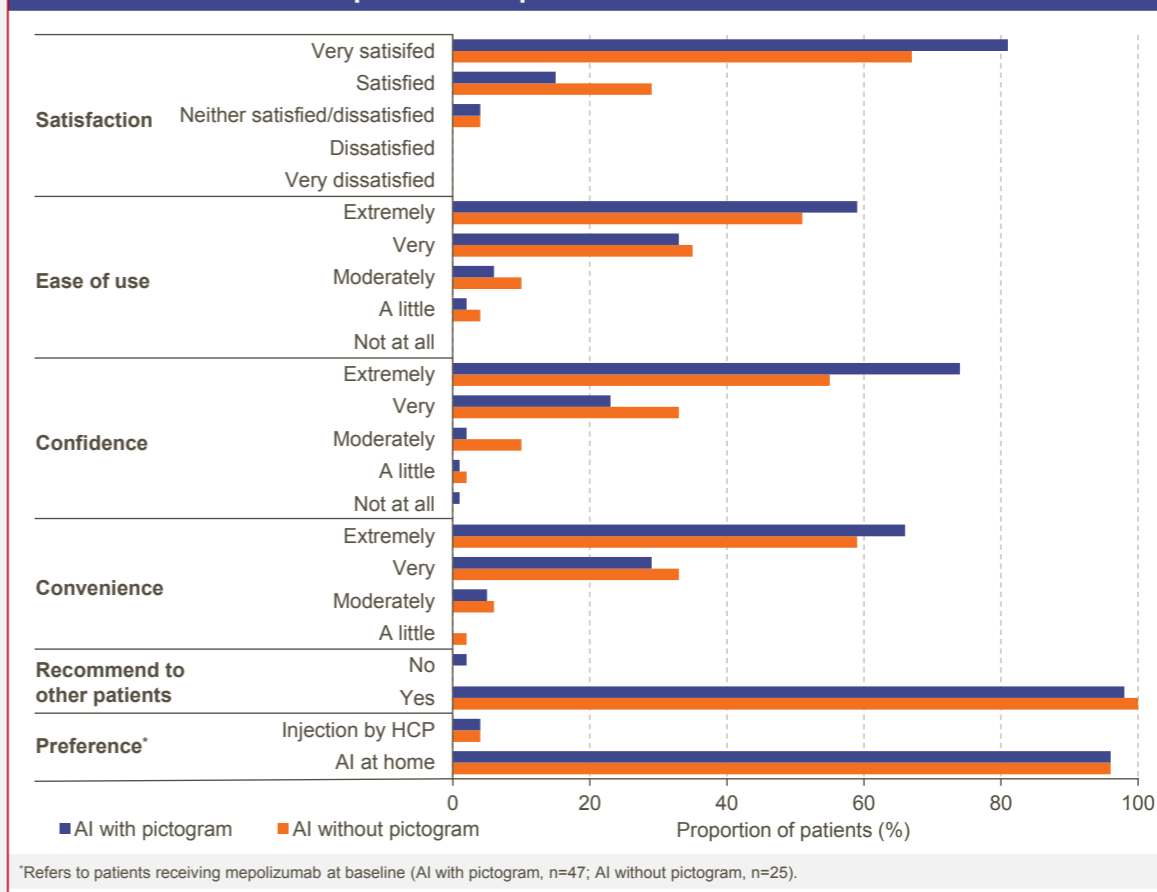


Figura 2

Secondo studio: motivazioni alla base della scelta della somministrazione di mepolizumab mediante AI pre-riempito o siringa pre-riempita (PFS)

La seconda analisi presentata, in realtà, è il risultato di due studi sull'impiego real world di mepolizumab mediante AI o PFS in pazienti con asma severo eosinofilico, a cui è seguita la somministrazione di questionari ad hoc per la valutazione dell'esperienza dei pazienti relativa all'impiego di questi device. Entrambi gli studi erano studi in aperto, a braccio singolo, e a dose ripetuta di mepolizumab (159 pazienti trattati con AI e 56 con PFS). La dose di mepolizumab testata era la solita (100 mg a cadenza mensile per 3 mesi). I pazienti avevano ricevuto il farmaco in ambiente ospedaliero o domiciliare. Dall'analisi è emerso, innanzi tutto, che la facilità d'impiego

e la maneggevolezza costituivano gli aspetti che portavano un maggior numero di pazienti a preferire la somministrazione di mepolizumab mediante AI. Facilità d'impiego e trattabilità dell'ago, invece, sono stati quelli che hanno portato un maggior numero di pazienti a preferire la somministrazione di mepolizumab mediante PFS (**tab. 1**).

Lo studio ha anche documentato un numero assai ridotto di pazienti, in trattamento con mepolizumab mediante AI o PFS che ha riferito un fastidio lieve o una netta sensazione dolorosa a seguito dell'esecuzione della pratica iniettiva sulla cute o del liquido penetrante a seguito dell'iniezione nel sito di inoculo.

Overall experience

Most patients reported having favourable experiences with the autoinjector (n=24/25) and prefilled syringe (n=5/6). Many patients described autoinjector as “easy to use”, “safe to use”, and “convenient”, and prefilled syringe as “easy to use”.

Question	Autoinjector (N=25)		Prefilled syringe (N=7)	
	Response	n*	Response	n*
General experience with the device	Easy to use/convenient	24	Easy to use	5
	Comfortable	10	A little cumbersome	1
	Safe to use	9	Not asked	1
	Not painful	3		
	Difficult	1		
	Process was a bit cumbersome	1		

*Not mutually exclusive.

Bibliografia

1. Evitt LA et al. Self administration of mepolizumab via an autoinjector: the patient experience. ERS 2019; Poster PA2522
2. Evitt LA et al. Mepolizumab self-administration via autoinjector and prefilled syringe: the qualitative patient experience. ERS 2019; Poster PA2518

Tabella 1



**APPENDICE: Altri studi “real world” su mepolizumab nell’asma grave eosinofilico presentati all’ERS.
Sintesi risultati**

Abstract/Poster	Titolo	Sintesi risultati
Poster PA1654	Real-life experience with mepolizumab in the French early access program for severe eosinophilic asthma	<p>Dati dell’utilizzo di mepo in real-life setting in Francia in pazienti affetti da SEA (n=147).</p> <p>Viene dimostrata effectiveness, in particolare una riduzione del tasso di riacutizzazione importante.</p> <p>DEMOGRAFIA: media bEOS 719.5, alte dosi di ICS+LABA nell’89,6%, tasso riacutizzazioni di 5.9(4.4) nell’anno precedente, 93% in terapia con OCS (20.4 mg/die come dose media)</p> <p>EFFICACIA: Tasso annualizzato delle riacutizzazioni si riduce dell’83% e del 90% a 12 e 24 mesi rispettivamente.</p> <p>La riduzione della dose media di OCS è stata del 60% a 12 mesi e del 71% a 24; il 74% dei pazienti ha interrotto il trattamento con OCS a 24 mesi</p> <p>La media del punteggio di ACT è migliorata da 10.2 (baseline) a 18.7 ai 24 mesi. La FEV1 predetta è migliorata da 62% a 71% ai 24 mesi</p> <p>SICUREZZA: rimane in linea con quella degli RCTs</p>
Poster PA702	Incidence and risk factors of frequent asthma exacerbations in a multinational, multidatabase cohort study	<p>Viene valutata l’incidenza e fattori di rischio di riacutizzazioni frequenti nei pazienti asmatici, usando il database EU-ADR alliance della primary care databases di Olanda (IPCI), Italia (HSD), UK (CPRD) e Spagna (SIDIAP) e Aarhus database della secondary care in Danimarca per il periodo 2008-2013.</p> <p>In contesto real world l’incidenza di RF è bassa (1-3%).</p> <p>Le donne sono più colpite (65-74% vs 57-64%).</p> <p>Ruolo delle comorbidità, ad esempio obesità (12-70% vs 9-60%), ma emerge un trend (ns) anche per poliposi nasale e reflusso gastro-esofageo</p>

Asma severo, studio olandese: inappropriato impiego steroidi orali in un paziente su tre

Un paziente su tre con asma severo assume dosi non appropriate di steroidi orali, stando ai risultati di uno studio olandese presentato al Congresso ERS di Madrid, che conferma osservazioni precedenti sul sovrautilizzo di questi farmaci. La maggior parte di questi pazienti potrebbe evitare di assumere steroidi orali migliorando l'aderenza ad altre classi di farmaci e la loro corretta assunzione mediante inalatori, ha dichiarato al congresso la dr.ssa **Katrien Eger**, che ha presentato lo studio. Inoltre, va considerata l'opportunità di trattamento offerta dai nuovi farmaci biologici, ancora sottoutilizzati e in grado di ridurre la necessità di ricorrere agli steroidi.

Razionale e disegno dello studio

“I pazienti asmatici che assumono dosi elevate di steroidi orali presentano un rischio maggiore di andare incontro ad eventi avversi seri, come diabete, osteoporosi e insufficienza surrenalica, per cui le ghiandole surrenali non producono quantità elevate di ormoni steroidei – ha ricordato la dr.ssa Eger, una delle autrici del lavoro, pneumologa in training presso L'Amsterdam University Medical Centre (Paesi Bassi)”.

Sarebbe utile, pertanto, conoscere sia la prevalenza che le caratteristiche di questi pazienti, al fine di aiutare i clinici a trovare le misure e le terapie più appropriate, allo scopo di limitarne l'impiego.

Su questi presupposti è stato allestito il nuovo studio, che ha valutato la prevalenza di pazienti sottoposti a trattamento con dosi elevate di corticosteroidi orali, al fine di capire se tale im-

piego fosse giustificato, e di stimare la proporzione di pazienti eleggibile al trattamento con i nuovi farmaci biologici “risparmiatori di steroidi” (steroid-sparing).

Con questi obiettivi, gli autori dello studio hanno analizzato le informazioni provenienti da un database di farmacisti, contenente i dati relativi a 500.500 residenti nei Paesi Bassi, per identificare i pazienti sottoposti a trattamento con dosi elevate di corticosteroidi inalatori (uguali o superiori a 500 microgrammi) più agonisti beta a lunga durata d'azione (LABA) (pazienti asmatici allo stadio 4-5 delle linee guida GINA). Il database consultato conteneva anche informazioni sull'impiego di steroidi orali (cortisone).

A questo punto, sono stati inviati per la compilazione 5.002 questionari ad altrettanti pazienti identificati nel modo sopra indicato; di questi, ne sono ritornati compilati 2.312.

Le informazioni estrapolate dal database hanno consentito ai ricercatori di raccogliere informazioni sull'impiego di steroidi orali e sull'aderenza al trattamento. Inoltre, i farmacisti hanno valutato anche la tecnica di inalazione in un campione di pazienti.

Il questionario comprendeva la risposta a domande sull'anamnesi medica, compresa la presenza di altre condizioni mediche oltre l'asma, nonché domande sulla diagnosi e il controllo dell'asma e sullo status di fumatore. Era condizione necessaria per indicare una buona compliance al trattamento l'essere

stati ottemperanti ad almeno l'80% delle prescrizioni nel lasso temporale considerato.

Fattori modificabili legati all'impiego non appropriato di steroidi orali

Dai risultati è emerso che circa il 29% dei pazienti asmatici che facevano ricorso a dosi elevate di steroidi inalatori assumeva anche dosi pericolosamente elevate di steroidi orali, pari almeno a 420 milligrammi/anno. Di questi pazienti, il 78% mostrava una scarsa compliance ai farmaci inalatori o si caratterizzava per una scorretta tecnica di inalazione. Di qui la necessità di focalizzare l'attenzione su questi fattori modificabili in questi pazienti, prima di prendere in considerazione il trattamento con farmaci biologici.

Il 22% di pazienti rimanenti considerati, invece, è risultato eleggibile al trattamento con farmaci biologici.

“Se si estrapolano i risultati provenienti dal database consultato all'intera popolazione generale olandese – ha commentato la dr.ssa Eger a quest'ultimo riguardo – ciò significa che ci sono circa 6.000 pazienti con asma severo candidati a trattamento con farmaci biologici – l'1,5% dell'intera popolazione di pazienti asmatici”.

“Eppure – aggiunge Eger – meno della metà di questi – il 46% - li assume attualmente, a suggerire la possibilità sostanziale di ridurre il sovrautilizzo di steroidi orali”.



I limiti e le implicazioni dello studio

“Nel complesso, i risultati di questo studio dimostrano che molti pazienti con asma severo stanno assumendo dosi eccessivamente elevate (e pertanto nocive) di steroidi orali – conclude la dr.ssa Eger, nel commentare i risultati presentati al congresso -. In presenza di una prescrizione di steroidi orali, sarebbe opportuno che i medici valutassero, in primo luogo, l’aderenza alle terapie inalatorie e alle tecniche di corretto impiego di queste terapie. Inoltre, in ragione del numero crescente di farmaci biologici per l’asma, in grado di evitare il ricorso agli steroidi orali, sarebbe opportuno prendere in considerazione la loro assunzione nei pazienti idonei, al fine di ridurre l’esposizione a dosi pericolose di steroidi orali”.

Nel declinare alcuni limiti metodologici del lavoro, la dr.ssa Eger ha sottolineato come lo studio non abbia dato dimostrazione del perché del sovrautilizzo di steroidi orali in una proporzione ampia di pazienti e, al contempo, del sottoutilizzo di farmaci biologici per l’asma in pazienti idonei, anche se è stato ipotizzato che ciò possa dipendere, soprattutto, dalla mancata consultazione dei medici da parte dei pazienti in cura o, in alternativa, da una cattiva identificazione dei pazienti candidabili alla terapia con farmaci biologici da parte del medico curante.

“Se questi farmaci - spiega Eger – riducono l’esposizione agli steroidi orali usati in modo non appropriato (dosaggi elevati) e, pertanto, ne riducono gli effetti avversi legati al loro impiego, è possibile osservare, in prospettiva, una riduzione dell’impatto di questi effetti avversi sulle risorse economiche sanitarie disponibili. Inoltre, last but not least, un impiego appropriato dei farmaci biologici per l’asma potrebbe avere benefici anche in termini di maggiore qualità della vita percepita da questi pazienti e di minori assenze dal posto di lavoro, dovute alle riacutizzazioni asmatiche”.

Nel commentare i risultati di questo lavoro, il prof. **Guy Brusselle** (Università di Ghent, Belgio) ha dichiarato: “I corticosteroidi orali rappresentano un gruppo di farmaci di rilievo nel trattamento acuto delle riacutizzazioni asmatiche di grado moderato-severo: tali farmaci, infatti, riducono l’infiammazione nelle vie aeree respiratorie dei pazienti durante le esacerbazioni di malattia, migliorandone la funzione respiratoria e, pertanto, concorrendo alla riduzione del rischio di ospedalizzazione”.

“Sappiamo anche, però – continua Brusselle – che il loro sovrautilizzo, sia in cicli che in cronico – compromette la salute di questi pazienti nel lungo termine, in ragione degli effetti collaterali legati al loro impiego. L’impiego, in alternativa, dei farmaci biologici potrebbe offrire una soluzione per la riduzione dell’utilizzo a lungo termine degli steroidi orali, ma il supporto al paziente per il corretto impiego della tecnica inalatoria e per il migliorare l’aderenza ad altri farmaci anti-asmatici, prevalentemente inalatori. Nel frattempo, è opportuno migliorare la pratica delle tecniche di inalazione dei pazienti e l’aderenza a queste terapie per limitare il ricorso ai corticosteroidi orali, al fine di proteggere meglio lo stato di salute complessivo dei pazienti asmatici”.

Nicola Casella

Bibliografia

- [1] Abstract no: OA5334, “Overuse of oral corticosteroids in asthma – modifiable factors and potential role of biologics”, by Katrien A.B. Eger et al; “Novel findings from asthma clinical trials”

Asma, con la tripla terapia migliora la funzionalità polmonare e meno riacutizzazioni. Studio su The Lancet

Publicati sulla prestigiosa rivista The Lancet due studi dai quali emerge che la tripla terapia in formulazione extrafine in un unico inalatore a base di beclometasone dipropionato (corticosteroide inalatorio; BDP), formoterolo fumarato (beta2-agonista ad azione rapida e a lunga durata; FF) e glicopirronio (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione; G) migliora la funzionalità polmonare e riduce le riacutizzazioni in pazienti adulti con asma non controllato con la terapia ICS/LABA, e una storia di una o più riacutizzazioni nell'anno precedente. Il farmaco è stato sviluppato dal Gruppo Chiesi.

Si tratta dei primi studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della tripla terapia in un unico inalatore rispetto alla terapia con corticosteroide inalatorio più beta2-agonista a lunga durata d'azione, in pazienti adulti con asma.

I due studi di Fase III, TRIMARAN (N=1.155) e TRIGGER (N=1.437), della durata di 52 settimane, hanno comparato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione BDP/FF/G 100/6/10 microgrammi (μg) con una dose media di corticosteroide (ICS) inalatorio, verso BDP/FF 100/6 (TRIMARAN), e della terapia con BDP/FF/G 200/6/10 μm , con una dose alta di corticosteroide inalatorio, verso BDP/FF 200/6 μg e BDP/FF 200/6 μg più tiotropio 2.5 μg (TRIGGER) in pazienti adulti con asma non controllato in terapia con dose media o alta di un corticosteroide inalatorio più un beta2-agonista a lunga durata, con una dose media o alta di ICS.

Gli autori hanno concluso che alla 26a settimana l'associazione BDP/FF/G ha migliorato il FEV1 pre-dose di 57mL (95% CI 15-99; $p=0.0080$) e a 73mL (26-120; $p=0.0025$) rispetto a BDP/FF negli studi TRIMARAN e TRIGGER, rispettivamente con una riduzione del 15% (rate ratio 0.846 [0.725-0.987]; $p=0.0331$) e del 12% (0.880 [0.751-1.030]; $p=0.1102$) del tasso di riacutizzazioni da moderate a gravi dopo oltre 52 settimane. Inoltre, nell'analisi integrata - pre-specificata -, l'associazione BDP/FF/G ha ridotto il tasso di riacutizzazioni gravi del 23% ($p=0.0076$) rispetto a BDP/FF e ha anche ridotto il tasso di riacutizzazioni moderate del 12% ($p=0.0427$) e della combinazione di riacutizzazioni moderate e gravi del 14% ($p=0.0083$).

Il professor Johann Christian Virchow, uno dei principali autori degli studi TRIMARAN e TRIGGER, di Rockstock in Germania, ha affermato che attualmente "Alcuni pazienti con asma non controllato hanno bisogno di utilizzare due differenti inalatori, dal design diverso e con modalità d'uso diverse - e spesso con differenti dosaggi. Questo non solo è un inconveniente per i pazienti e per gli operatori sanitari che forniscono informazioni sul corretto utilizzo dell'inalatore, ma può anche incidere negativamente sull'aderenza terapeutica, che si traduce in uno scarso controllo della patologia. Pertanto, queste evidenze sono molto interessanti sia per i pazienti che per gli operatori sanitari perché, per la prima volta, forniscono delle prove sui benefici della terapia con la tripla associazione BDP/FF/G in un unico inalatore per i pazienti con asma non controllato".

Eventi avversi erano stati riportati da 410-431 pazienti (72-75%) trattati con BDP/FF/G, 443-455 pazienti (77-79%) con BDP/FF e 210 pazienti (73%) con BDP/FF più tiotropio, la maggior parte dei quali era di gravità lieve o moderata e non correlata al trattamento in atto. L'evento avverso più comune in tutti i gruppi era stato un'esacerbazione dell'asma, la cui incidenza era stata inferiore con la tripla terapia rispetto alla terapia BDP/FF.

La tripla terapia BDP/FF/G in formulazione extrafine (con diametro aerodinamico mediano di massa <2 µm) in un unico inalatore, somministrata attraverso un inalatore predosato pressurizzato (pMDI), è in fase di sviluppo per i pazienti con asma. Gli studi suggeriscono che le formulazioni extrafini determinano una migliore deposizione del farmaco nelle piccole vie aeree, il che è potenzialmente importante dato che i pazienti asmatici con significativa disfunzione delle piccole vie aeree tendono ad avere un controllo della patologia e una qualità della vita più bassi e un incremento del rischio di riacutizzazioni.

Gli studi TRIMARAN e TRIGGER

TRIMARAN e TRIGGER sono due studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo. Pazienti eleggibili erano adulti affetti da asma non controllato, con una storia di una o più riacutizzazioni nonostante in terapia con corticosteroidi inalatori (TRIMARAN, dose media; TRIGGER, dose alta) più un beta2-agonista a lunga durata d'azione. Dopo un run-in di due settimane con BDP/FF (TRIMARAN, 100/6 µg; TRIGGER, 200/6 µg), i pazienti sono stati randomizzati a ricevere BDP/FF/G 100/6/10 oppure BDP/FF 100/6 due inalazioni due volte al giorno per 52 settimane nel TRIMARAN; BDP/FF/G 200/6/10 oppure BDP/FF 200/6 due inalazioni due volte al giorno, oppure BDP/FF 200/6 due inalazioni due volte al giorno più tiotropio 2,5 due inalazioni una volta al giorno in aperto nel TRIGGER.

Tra febbraio 2016 e maggio 2018, 1.155 pazienti nello studio TRIMARAN hanno ricevuto BDP/FF/G (N=579) o BDP/FF (N=576); tra aprile 2016 e maggio 2018, 1.437 pazienti nello studio TRIGGER hanno ricevuto BDP/FF/G (N=573), BDP/FF (N=576) o BDP/FF più tiotropio (N=288).

In entrambi gli studi il co-primary endpoint (BDP/FF/G vs BDP/FF) era FEV1 pre-dose a 26 settimane e percentuale dei casi di riacutizzazione da moderate a gravi a 52 settimane. Gli endpoint secondari includevano il tasso di riacutizzazioni gravi nel corso di 52 settimane (usando dati dei due studi versus BDP/FF).

Bibliografia

Virchow J C et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma: two randomised, double-blind, parallel group, controlled trials (TRIMARAN and TRIGGER). Lancet 2019

Asma, nuove analisi documentano rinnovato interesse per doxofillina

Due nuovi studi, presentati sotto forma di poster nel corso dell'edizione 2019 del congresso ERS a Madrid, hanno fornito nuovi dati a favore dell'impiego di doxofillina, una xantina di sintesi italiana (1984) dotata sia di proprietà broncodilatatrici che antinfiammatorie, con una finestra terapeutica migliore rispetto alle xantine convenzionali come la teofillina.

Questa "seconda giovinezza" del farmaco, deriva dal rinnovato interesse che il mondo degli specialisti in malattie respiratorie sta mostrando in ragione della scoperta di nuovi indizi sul meccanismo d'azione che suggeriscono nuove e interessanti applicazioni cliniche, oltre all'attuale impiego (per ora) autorizzato.

Qualche informazione sulla farmacologia di doxofillina

L'azione broncodilatatrice di doxofillina deriva della teofillina, dalla quale differisce per contenere un gruppo dioxalano nella posizione 7. La nuova xantina, inoltre, non ha attività inibitoria sulle fosfodiesterasi (PDE), né modifica nessuna isoforma dell'enzima HDAC (istone deacetilasi, un enzima di particolare importanza nello spegnimento dei processi di trascrizione genica dei mediatori di infiammazione).

Se, dal punto di vista clinico, doxofillina e teofillina sono assolutamente sovrapponibili, in quanto la doxofillina induce la stessa broncodilatazione indotta dalla teofillina, le due molecole, al contrario, mostrano un profilo di sicurezza estremamente differente, dovuto ad una ridotta affinità di doxofillina per i recettori A1 e A2 dell'adenosina (non rilevata, invece, con l'altra molecola).



Prof. Mario Cazzola

Asma e BPCO, nuovi dati sulla doxofillina rilanciano l'attualità della molecola

 **GUARDA IL VIDEO**

Ciò si traduce, in primis e a livello cardiaco, in una riduzione del rischio di attività aritmogena. Non solo: la ridotta affinità recettoriale per i recettori adenosinici osservata con doxofillina si traduce in un'assenza di attività epilettogena (documentata, invece, con teofillina a dosaggi plasmatici neanche troppo elevati).

Da ultimo, la doxofillina non viene metabolizzata dal sistema citocromo P450 (a differenza di teofillina): ciò si traduce in un vantaggio importante, in quanto le concentrazioni plasmatiche di doxofillina non sono modificate da interazioni con altri farmaci e con gli alimenti come, invece, si riscontra con la teofillina. Pertanto la doxofillina può essere usata con sicurezza in politerapie anche complesse.

Gli studi clinici presentati all'ERS

Primo studio: conferme di efficacia e la sicurezza a lungo termine di doxofillina nell'asma (1)

Nota con l'acronimo **LESDA** (**the Long-term clinical trial on the Efficacy and Safety profile of Doxofylline in Asthma**), questo trial clinico multicentrico in aperto, di fase 3, aveva sottoposto 309 pazienti asmatici adulti a trattamento con doxofillina t.i.d per un anno al fine di verificare l'efficacia e la sicurezza d'impiego del farmaco in questi pazienti.

L'efficacia della terapia è stata valutata mediante esecuzione periodica di test di funzione polmonare e previa raccomandazione fatta dagli sperimentatori ai pazienti di tenere traccia degli eventi asmatici occorsi e dell'impiego di salbutamolo come farmaco d'emergenza a cadenza mensile.

Inoltre, i ricercatori hanno monitorato il tasso di eventi avversi che si sono manifestati nel corso del periodo di osservazione.

Dai risultati è emerso come la doxofillina sia stata in grado di migliorare, in modo statisticamente significativo ($p < 0,05$) la variazione, rispetto al basale, della FEV₁ ($+16,2 \pm 1,7\%$) (**Figure 1A e B**).

Inoltre, è stata rilevata una riduzione significativa ($p < 0,05$) del tasso medio di eventi asmatici da 1 mese (mese 1: $1,6 \pm 0,1$ eventi/die) ad un anno ($1,3 \pm 0,2$ eventi/die) (**Figure 2A**).

Da ultimo, *last but not least*, la doxofillina ha ridotto anche in modo significativo il ricorso a salbutamolo (mese 1: $2,8 \pm 0,2$ puff/die; mese 12: $1,13 \pm 0,3$ puff/die) (**Figure 2B**).

Per quanto riguarda la safety, gli eventi avversi più comunemente riferiti sono stati la nausea (15%), la cefalea (14%), l'insonnia (11%) e la dispepsia (10%). Non sono stati documentati, invece, né eventi avversi seri né decessi sia durante che subito dopo la fine dello studio.

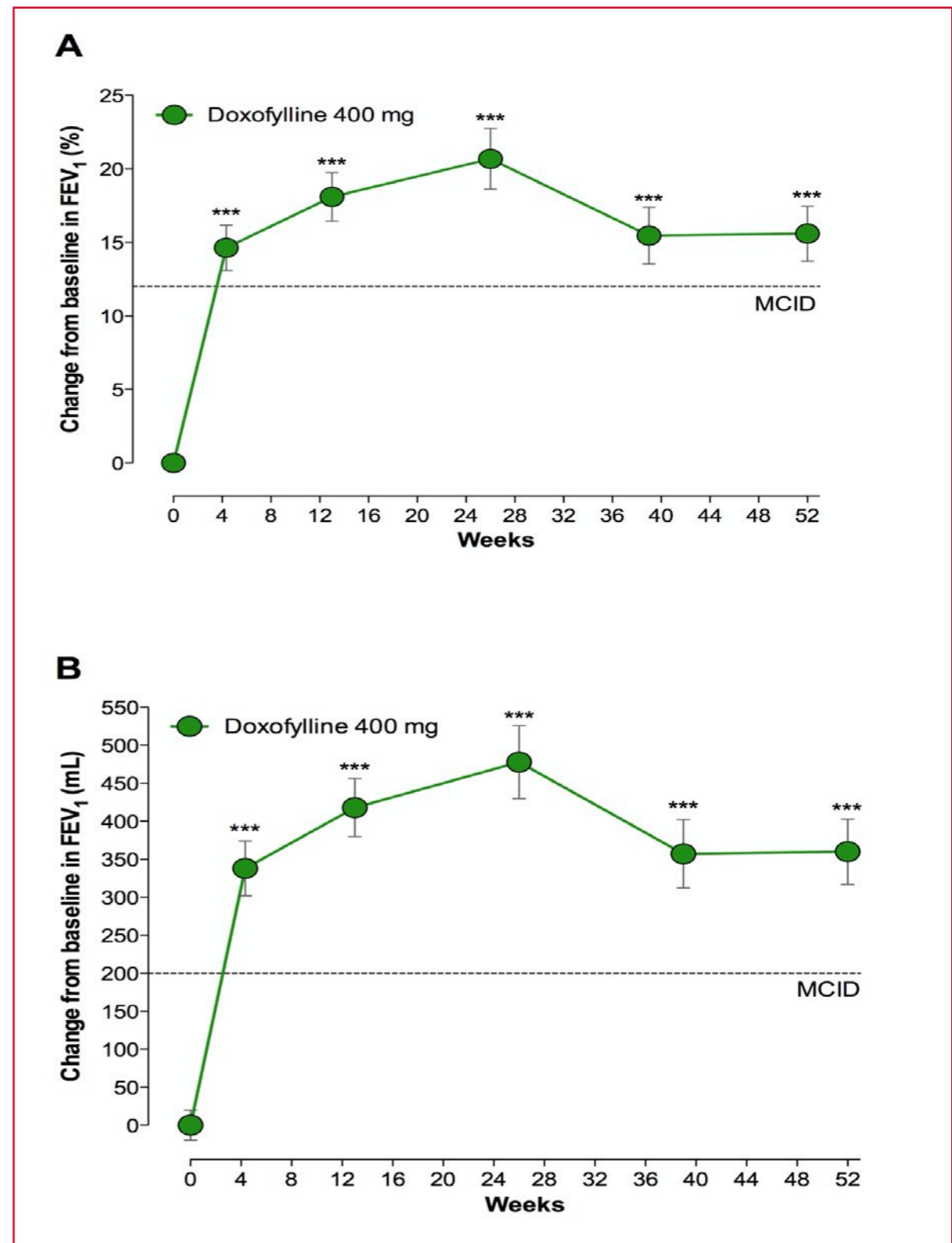


Figura 1. Impact of doxofylline 400 mg on the change from baseline in 2-h postdose FEV₁ (A: %; B: mL), as measured during clinic visits. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; MCID: minimum clinically important difference. *** $P < 0.001$ vs. baseline (T0; statistical analysis assessed via t-test).

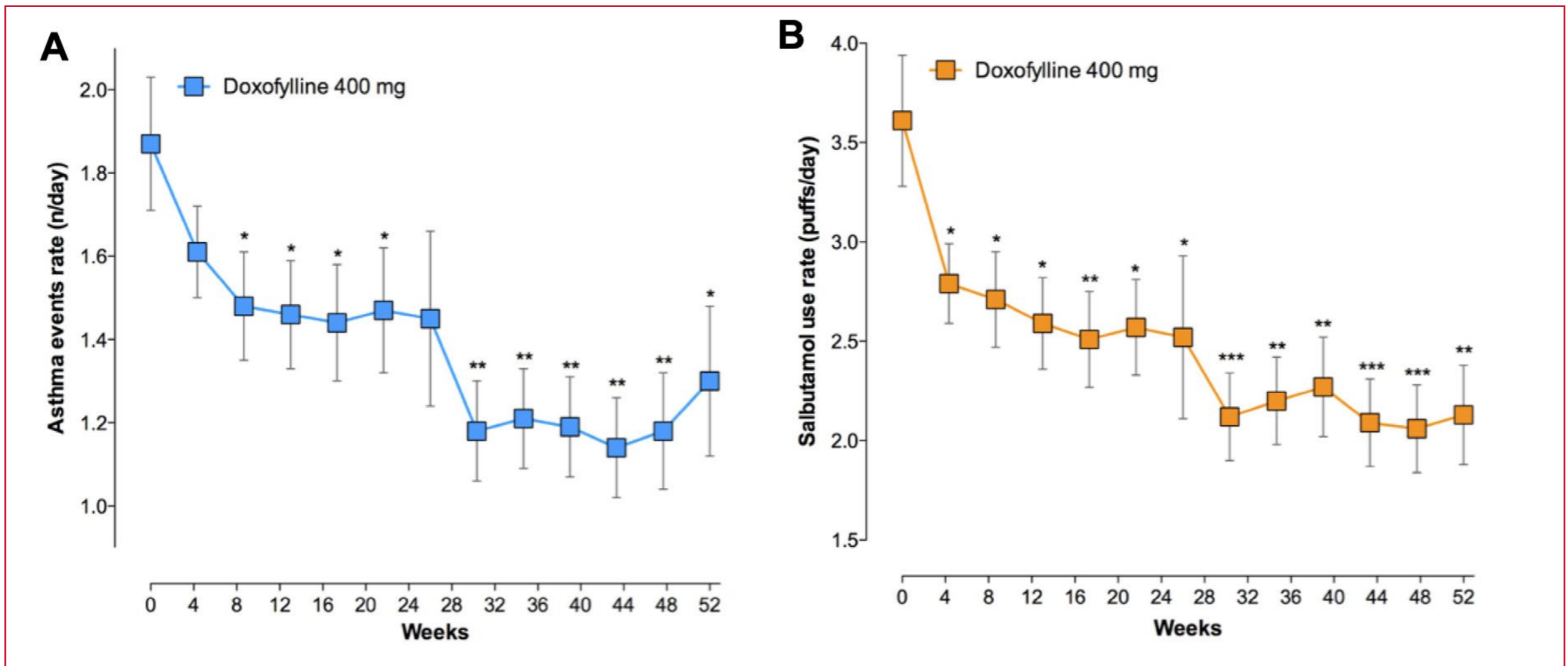


Figure 2. Impact of doxofylline 400 mg on asthma events rate [events/day, A] and salbutamol use rate [puffs/day, B]. *P<0.05, ** P<0.01, and *** P<0.001 vs. baseline [T0; statistical analysis assessed via t-test].



Secondo studio: metanalisi suffraga vantaggio doxofillina vs. teofillina sia in termini di efficacia che di sicurezza (2)

I ricercatori hanno estratto i dati relativi a 696 pazienti asmatici inclusi in 4 trial clinici controllati e randomizzati, pubblicati tra il 2015 e il 2018.

Dalla conduzione delle metanalisi standard e di quelle a rete è emerso che la doxofillina era significativamente più efficace della teofillina ($p < 0,05$) nel ridurre gli episodi asmatici giornalieri (differenza media = -0,14, IC95%: -0,27 - 0,00) come pure il rischio di eventi avversi (RR = 0,76; IC95% = 0,59 - 0,99).

Non solo: doxofillina è risultata efficace quanto teofillina nel migliorare la funzione polmonare (FEV1), mentre è emerso un vantaggio del primo farmaco sul secondo in termini di riduzione del ricorso a salbutamolo come farmaco di emergenza.

Nel complesso, doxofillina è risultata, nell'ordine, più efficace di teofillina e di placebo. Quanto alla safety, doxofillina ha avuto un profilo favorevole immediatamente dopo placebo e, invece, più elevato rispetto a teofillina (fig. 3 A e B).

Le implicazioni di questi studi

Doxofillina si configura come un'opzione terapeutica add on (Ndr: quindi da utilizzare in associazione con i farmaci disponibili per il trattamento dell'asma e, si spera in futuro, della Bpco) in grado di dare un vantaggio in termini di broncodilatazione e di effetto anti-infiammatorio (e steroid-sparing). Dunque, il farmaco si posiziona soprattutto nel trattamento del paziente respiratorio non controllato, condizione in cui il farmaco può essere di ausilio per migliorare l'aderenza e i risultati della terapia nei pazienti affetti da malattie cronico ostruttive.

In un momento in cui disponiamo di una nutrita serie di dispositivi inalatori e formulazioni di farmaci disponibili per il trattamento di asma e Bpco, spesso associati a scarsa aderenza, è auspicabile incoraggiare l'uso di un farmaco attivo per via orale che è sicuro, efficace e relativamente economico, come la doxofillina, in particolare per quei pazienti con asma e (prossimamente) Bpco che trovano gli inalatori difficili da usare o che non ricevono un controllo adeguato da altri classi di farmaci.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Cazzola M et al. A long-term efficacy and safety study of doxofylline in the treatment of asthma. ERS 2019; Abstract 2533
- 2) Rogliani P et al. Efficacy and safety profile of doxofylline compared to theophylline in asthma: a meta-analysis. ERS 2019; Abstract 4257

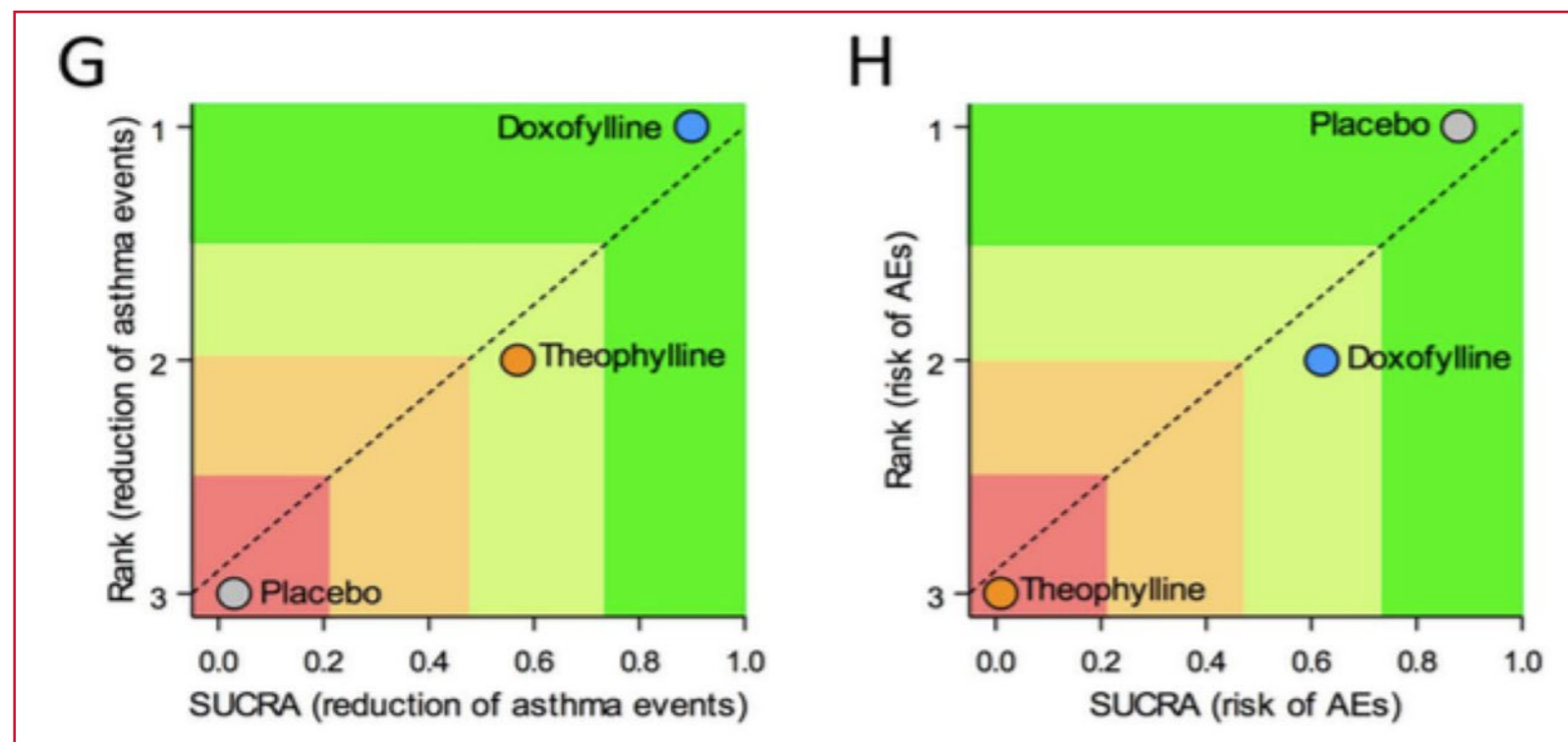


Figura 3. Ranking plot resulting from the network meta-analysis of efficacy (G) and safety (H) in which treatments were plotted on X-axis according to SUCRA (score of 1 being the most effective) and on Y-axis according to the rank of being the best treatment (score of 1 being the most effective). * $P < 0,05$. AEs: adverse events; SND: standard normal deviate; SUCRA: surface under the cumulative ranking curve.

Asma severo eosinofilico e mepolizumab: analisi post-hoc dimostra appropriatezza posologia somministrazione sottocute al dosaggio indicato

Un'analisi post-hoc dei risultati dello studio registrativo di fase 2b/3 DREAM sull'impiego di mepolizumab nell'asma severo eosinofilico, presentata nel corso del congresso annuale dell'ERS (European Respiratory Society), ha confermato la persistenza dei benefici del trattamento sugli outcome tra una somministrazione e la successiva del farmaco, suggerendo come il dosaggio di 100 mg sottocute, approvato per l'impiego, sia appropriato e non necessiti di ulteriori incrementi (1).

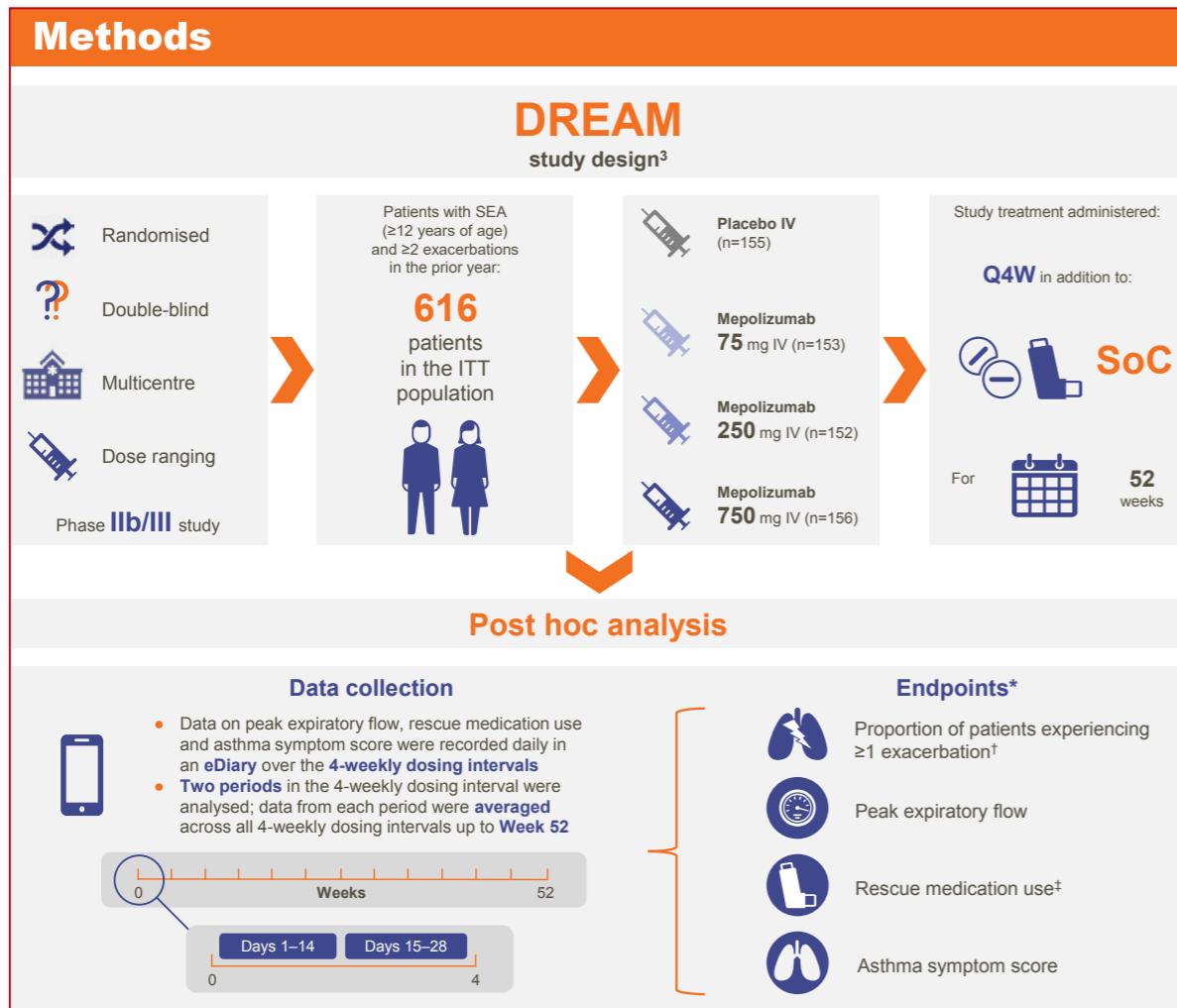
I risultati di questo studio presentato al Congresso ERS vanno nel solco di un'altra analisi post-hoc, pubblicata alla fine di questa estate sulla rivista Respiratory Research, che ha di-

mostrato l'appropriatezza d'impiego del regime a dose fissa di mepolizumab nel trattamento dell'asma severo eosinofilico, non risultando necessaria l'operazione di adattamento della posologia al peso e alla composizione corporea (2).

Razionale e disegno dello studio

Pazienti con asma severo eosinofilico sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1:1:1, al trattamento con mepolizumab 75 mg (equivalente ad una esposizione a 100 mg sottocute), 250 mg o 750 mg, oppure a placebo endovena a cadenza mensile per 52 settimane. I ricercatori hanno messo a confronto la media dei dati relativi al picco di flusso espiratorio giornaliero





ro (PEF) e i punteggi relativi alla sintomatologia, registrati in appositi diari a disposizione dei pazienti a cadenza mensile, relativi a due periodi nei quali era stato suddiviso l'intervallo intercorrente tra due somministrazioni successive del farmaco: il periodo 1 (dal primo al 14esimo giorno dalla somministrazione del farmaco) e il periodo 2 (dal 15esimo al 28esimo giorno dal trattamento con mepolizumab). Nel fare ciò, è stata effettuata una media ponderata di ciascuno dei 2 periodi sopra indicati, parametrata per le 52 settimane di osservazione dello studio) (**figura 1**).

Risultati principali

Da questa analisi post-hoc dei dati dello studio DREAM è emerso che (**figura 2; tabella 1**):

- Esiste una persistenza della risposta del mepolizumab fino ad un anno tra il periodo 1 e il periodo 2 dopo somministrazione del farmaco anti IL-5.
- La somministrazione di mepolizumab 75 mg iv, che produce un'esposizione al farmaco paragonabile alla dose di 100 mg sottocute, si caratterizza per un profilo di efficacia sovrapponibile durante gli intervalli mensili tra un trattamento e il successivo, rispetto ai dosaggi più elevati endovena.
- La proporzione di pazienti che è andata incontro ad un maggior numero di riacutizzazioni nel periodo 2 (15-28 giorni) vs. il periodo 1 (1-14 giorni) è risultata numericamente superiore nel gruppo placebo rispetto agli altri 3 gruppi di trattamento endovena.
- Il valore medio di PEF, il ricorso a farmaci di emergenza e i punteggi relativi alla sintomatologia sono risultati sovrapponibili tra i 2 gruppi. Inoltre, la proporzione di pazienti che ha sperimentato peggioramenti più consistenti di questi parametri nel periodo 2 (15-28 giorni) era molto piccola ed è risultata simile per tutti i gruppi in studio.

Figura 1 – Disegno dell'analisi post-hoc studio DREAM

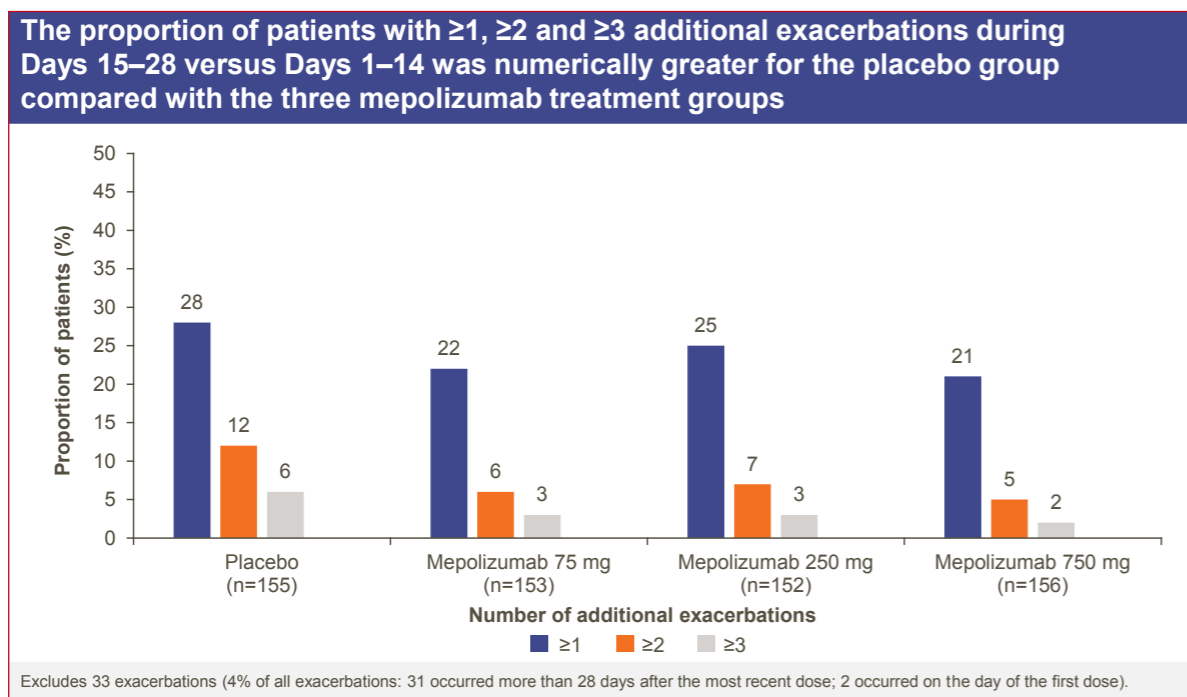


Figura 2

The proportion of patients experiencing ≥ 1 exacerbation and the mean peak expiratory flow, mean daily rescue medication use, and mean symptom scores were similar between Days 1–14 and Days 15–28

	Placebo (n=155)	Mepolizumab		
		75 mg (n=153)	250 mg (n=152)	750 mg (n=156)
Patients experiencing ≥ 1 exacerbation,* n (%)				
n	155	153	152	156
Days 1–14	75 (48)	44 (29)	52 (34)	46 (29)
Days 15–28	72 (46)	50 (33)	62 (41)	47 (30)
Peak expiratory flow,† mean (SD)				
n	152	151	151	154
Days 1–14	276.2 (106.3)	278.1 (111.5)	288.4 (125.8)	283.2 (119.8)
Days 15–28	276.6 (108.1)	277.6 (111.3)	286.3 (126.4)	283.1 (120.2)
Rescue medication use,‡ mean (SD)				
n	152	151	151	154
Days 1–14	2.0 (2.6)	1.7 (2.8)	2.0 (2.6)	2.0 (2.7)
Days 15–28	2.1 (2.7)	1.7 (2.9)	2.0 (2.6)	2.0 (2.8)
Symptom scores, mean (SD)				
n	152	151	151	154
Days 1–14	1.4 (1.1)	1.2 (1.1)	1.4 (1.1)	1.2 (1.1)
Days 15–28	1.4 (1.1)	1.2 (1.1)	1.3 (1.1)	1.2 (1.1)

*Excludes 33 exacerbations (4% of all exacerbations: 31 occurred more than 28 days after the most recent dose; 2 occurred on the day of the first dose); †peak expiratory flow was measured using an electronic peak flow meter (Piko Peak Flow Meter) that transmitted the peak flow value to the eDiary; ‡daily rescue medication (short-acting beta agonist) use included salbutamol and albuterol and was defined as occasions/day; §asthma symptom score was assessed daily using the following scale: 0 = no symptoms during the previous 24 hrs; 1 = symptoms for one short period during the previous 24 hrs; 2 = symptoms for ≥ 2 short periods during the previous 24 hrs; 3 = symptoms for most of the previous 24 hrs that did not affect my normal daily activities; 4 = symptoms for most of the previous 24 hrs that did affect my normal daily activities; 5 = symptoms so severe that I could not go to work/school or perform normal daily activities.



Prof. Giovanni Passalacqua

**Mepolizumab nell'asma severo:
studi registrativi confermati dalla real life**

 **GUARDA IL VIDEO**

Tabella 1

Riassumendo

I risultati di questa analisi post-hoc dimostrano la persistenza della risposta al mepolizumab negli intervalli di somministrazione tra una dose e la successiva e documentano che il farmaco, al dosaggio di 75 mg iv, ha un profilo di efficacia simile alla dose approvata sottocute rispetto ai dosaggi più elevati. Sono ora necessarie ulteriori analisi per determinare se altri outcome mostrino un trend paragonabile a quanto osservato.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Pavord ID et al. Durability of Mepolizumab Treatment Response Between Doses. ERS 2019; Poster PA2548
- 2) Albers FC et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA [published online July 30, 2019]. Respir Res. doi:10.1186/s12931-019-1134-7



BPCO

Bpco, con la triplice terapia FF/UMEC/VI nuove conferme di efficacia su riacutizzazioni, funzione polmonare e QoL

Bpco, vantaggio combinazione tiotropio-olodaterolo a dose fissa rispetto ad altre combinazioni precostituite LAMA-LABA

Magliette intelligenti per misurare con accuratezza il respiro e monitorare con BPCO

Bpco, l'importanza del device nella terapia inalatoria, tra delivery dei farmaci, compliance alla terapia e considerazioni di carattere economico



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci

Bpco, con la triplice terapia FF/UMEC/VI nuove conferme di efficacia su riacutizzazioni, funzione polmonare e QoL

A distanza di più di un anno dalla pubblicazione dei risultati dello studio IMPACT (InforMing Pathway of COPD Treatment), che ha dimostrato la superiore efficacia e la sicurezza della triplice terapia FF/UMEC/VI (fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo) in formulazione preconstituita e somministrata mediante erogatore unico brevettato (Ellypta) in pazienti con Bpco (**v. box 1**), sono state presentate, nel corso del congresso annuale dell'ERS a Madrid, alcune sottoanalisi che hanno sostanzialmente confermato l'efficacia della combinazione farmacologica sopra indicata nel ridurre in modo significativo le esacerbazioni moderate e severe di malattia, nonché nel migliorare la funzione polmonare e la Qualità della vita rispetto alla terapie duplici di confronto (FF/VI e UMEC/VI).

Ecco, di seguito, una sintesi dei risultati principali emersi da queste analisi post-hoc del trial, presentate al Congresso.

Il ricorso alla triplice terapia FF/UMEC/VI migliora in modo ancora più marcato le riacutizzazioni di malattia (ancor meglio quelle severe) (1)

“Le riacutizzazioni di Bpco rappresentano il driver principale dell'evoluzione di malattia – ricorda ai nostri microfoni il prof. **Marco Contoli** (professore associato Malattie Apparato Respiratorio dell'Università di Ferrara) -. Ogni volta che si manifesta



Prof. Marco Contoli

BPCO, quando è giusto passare alla tripla terapia?

 **GUARDA IL VIDEO**

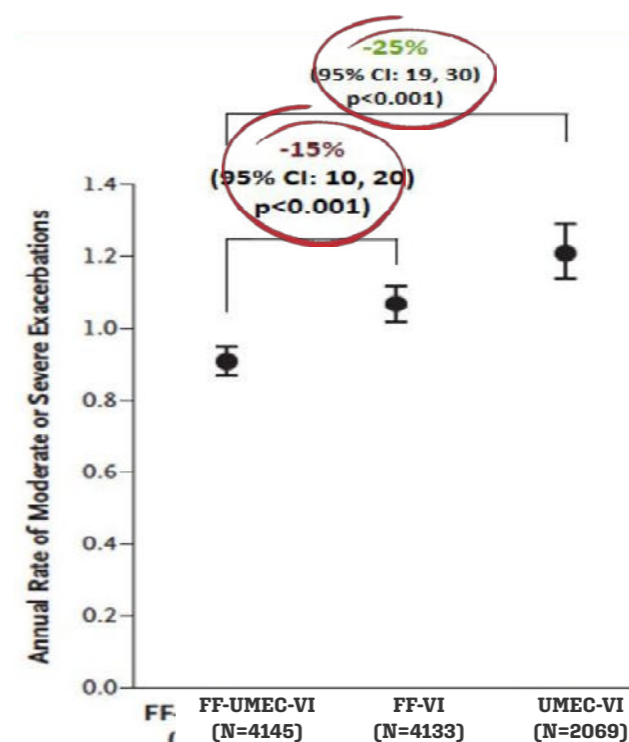
una riacutizzazione di malattia, si assiste ad un peggioramento acuto delle condizioni di salute e il paziente necessita di molto tempo per ritornare alle condizioni cliniche pre-peggioreamento, (di qui la progressione inesorabile della patologia”.

“Ridurre, pertanto, la frequenza delle riacutizzazioni – continua Contoli - rappresenta uno degli scopi principali della presa in carico e della terapia dei pazienti con Bpco”.

Lo studio IMPACT ha documentato la capacità della terapia triplice FF/UMEC/VI di ridurre in modo significativo le riacu-

Box 1 - Informazioni sullo studio IMPACT

Lo studio IMPACT ha mostrato che la combinazione FF/UMEC/VI (ICS/LAMA/LABA), in monosomministrazione giornaliera, determina una riduzione del tasso di riacutizzazioni moderate o severe di BPCO (fig.1), una migliore funzionalità polmonare e una migliore qualità di vita correlata alla salute rispetto alla terapia duplice FF/VI (ICS/LABA) o UME/VI (LAMA/LABA). La triplice terapia, inoltre, ha prodotto anche una riduzione del tasso di ricoveri dovuto a BPCO rispetto a UME/VI (LAMA/LABA) in questa popolazione di pazienti. Tali benefici sono stati osservati indipendentemente dal livello di eosinofili ematici al momento della randomizzazione, nonostante sia stata osservata una maggiore riduzione del tasso di riacutizzazioni nei pazienti con conta basale degli eosinofili più alta.

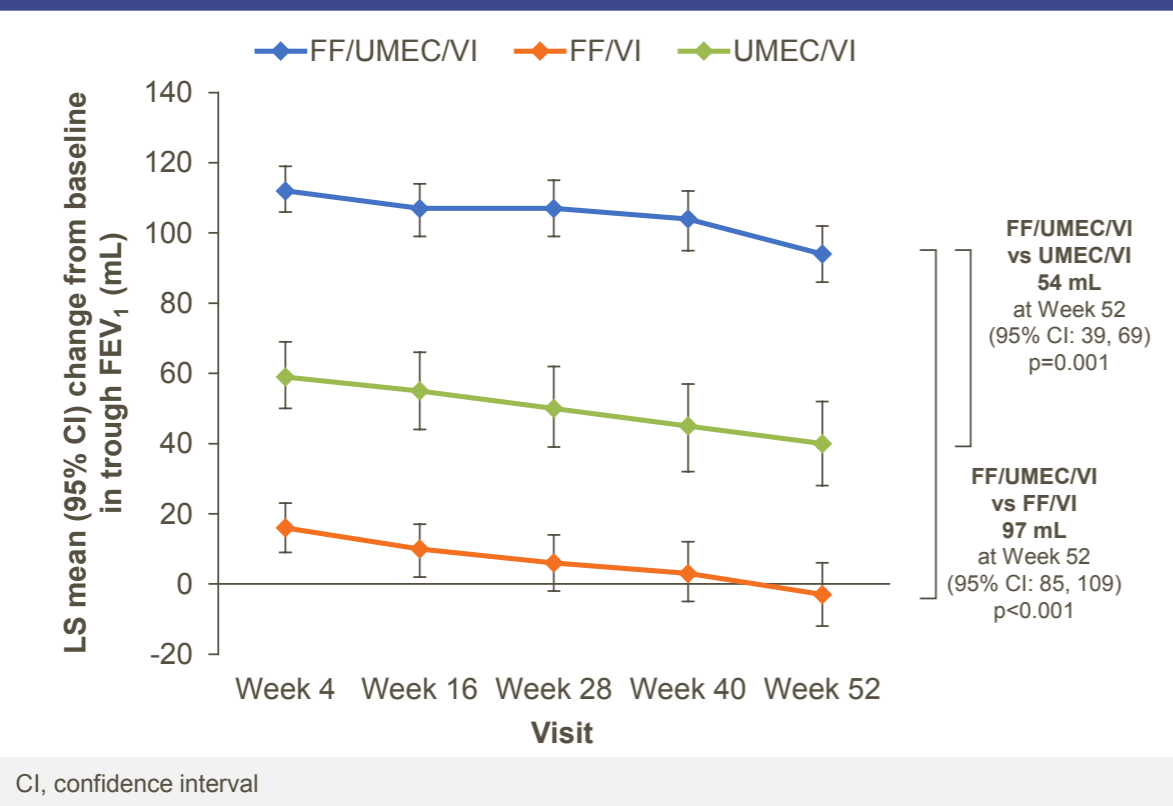


- 15% riduzione vs ICS-LABA (RR 0.85, CI 0.80-0.90, $p < 0.001$)
- 25% riduzione vs LAMA-LABA (RR 0.75, CI 0.70-0.81, $p < 0.001$)

Figura 1 - Studio IMPACT: tasso annuale di riacutizzazioni moderate-severe



Figure 1. LS mean (95% CI) change from baseline in trough FEV₁ over time (ITT population)



tizzazioni moderate/severe di Bpco rispetto alla doppia broncodilazione LAMA/LABA (UMEC/VI) o al trattamento con FF/VI (ICS/LAMA).

In questo sottostudio sono state condotte analisi di sensitività, relativamente all'endpoint primario dello studio IMPACT (tasso annuale di riacutizzazioni moderate/severe) e del tempo al primo episodio di riacutizzazione moderata/severa di malattia.

I risultati di queste analisi di sensitività hanno confermato quanto osservato nell'analisi primaria dello studio IMPACT (tab.1): il trattamento con la triplice terapia FF/UMEC/VI vs. FF/VI e UMEC/VI è stato in grado di ridurre in modo statisticamente significativo sia il tasso che il rischio di riacutizzazioni di malattia, a sottolineare il robusto profilo di efficacia di FF/UMEC/VI, suffragandone l'impiego nel trattamento di pazienti sintomatici con storia di riacutizzazioni di malattia.

Figure 2. LS mean (95% CI) change from baseline in SGRQ total score over time (ITT population)

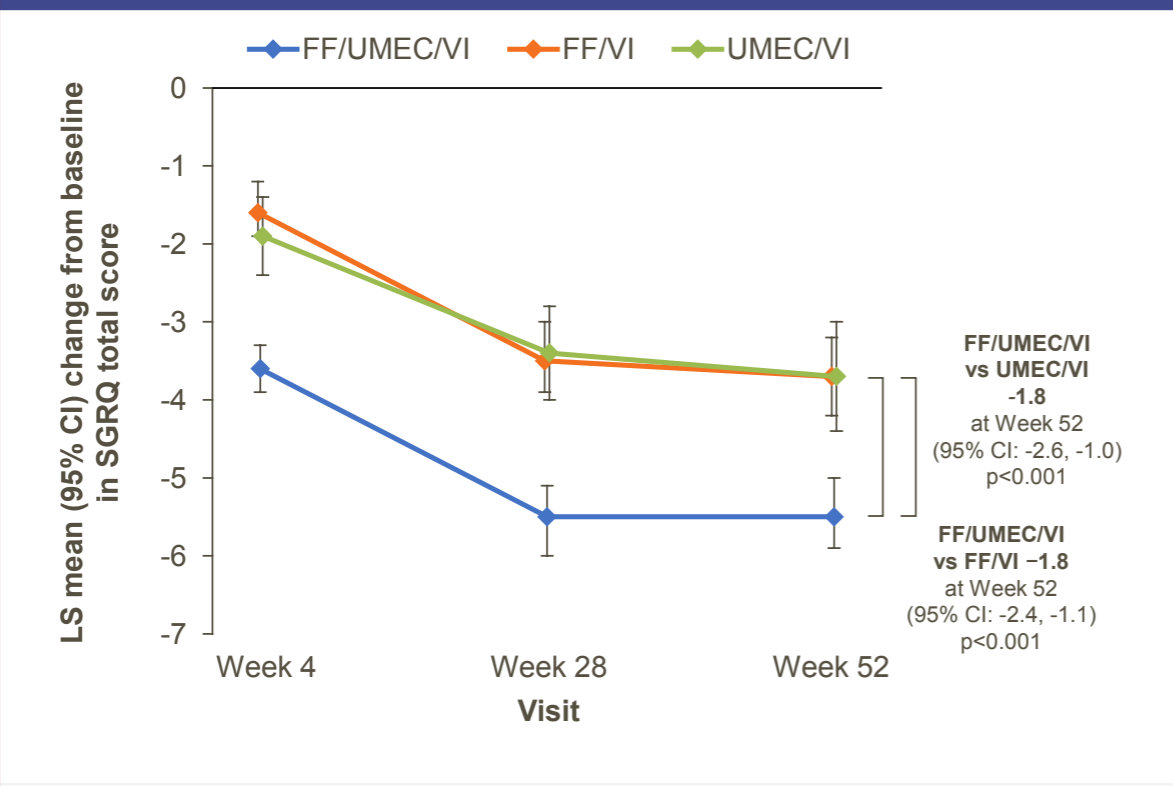
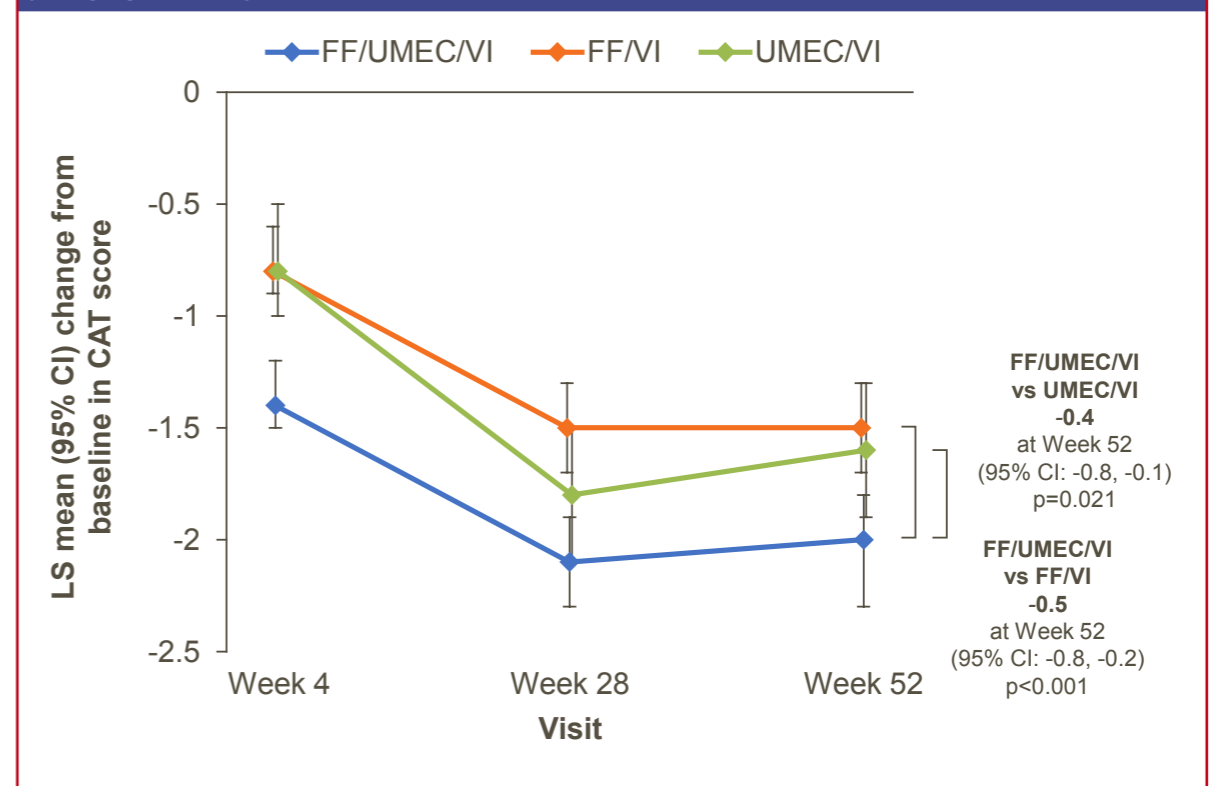


Figure 3. LS mean (95% CI) change from baseline in CAT score over time (ITT population)



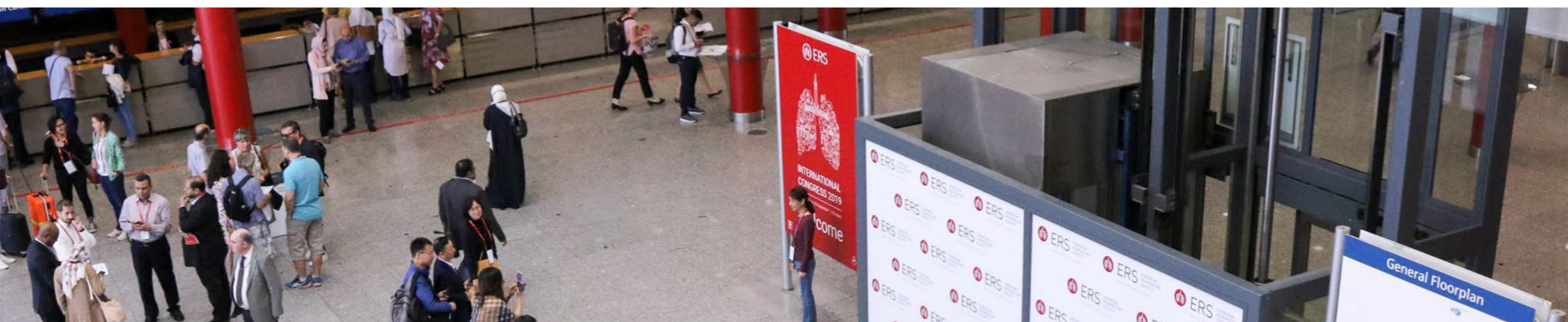
Box 2 - Cenni sulla nuova triplice terapia preconstituita fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI)

Fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo è una combinazione per via inalatoria di un corticosteroide sintetico, di un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione e di un agonista beta2-adrenergico a lunga durata d'azione (ICS/LAMA/LABA). A seguito di inalazione orale, umeclidinio e vilanterolo agiscono localmente sulle vie respiratorie generando un effetto broncodilatatorio con meccanismi distinti; il fluticasone furoato riduce l'infiammazione.

Nello specifico, Fluticasone furoato è un corticosteroide con una potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi della BPCO non è noto. È stato mostrato che i corticosteroidi hanno una vasta gamma di effetti su diversi tipi cellulari (ad esempio eosinofili, macrofagi, linfociti) e sui mediatori coinvolti nel processo di infiammazione (ad esempio citochine e chemochine).

Umeclidinio è un antagonista del recettore muscarinico M3 a lunga durata d'azione (noto anche come anticolinergico). Umeclidinio esercita la sua attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici della muscolatura liscia delle vie aeree. Esso dimostra una lenta reversibilità al sottotipo recettoriale muscarinico umano M3 in vitro e una lunga durata d'azione in vivo, quando somministrato direttamente nei polmoni in modelli pre-clinici.

Vilanterolo, infine, è un agonista selettivo del recettore beta2-adrenergico (LABA) a lunga durata d'azione. Gli effetti farmacologici degli agonisti beta2-adrenergici, compreso il vilanterolo, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) ad adenosina-3',5' ciclico monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio di mediatori dell'ipersensibilità immediata dalle cellule, in particolare dai mastociti.



Non solo: dalla lettura dei dati della tabella, "...lo studio – nota il dott. **Claudio Micheletto** (Direttore Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona) ai microfoni di Pharmastar – documenta un incremento del tempo libero da riacutizzazioni (Ndr: moderate/severe e lievi/moderate/severe o in terapia con steroidi o antibiotici) grazie alla triplice terapia rispetto alle altre opzioni di trattamento (anche se questo trend non raggiunge sempre la significatività statistica)".

I benefici del ricorso alla triplice terapia insorgono dopo 28 settimane dall'inizio del trattamento e si mantengono sostanzialmente immutati fino ad un anno (2)

Lo studio IMPACT ha dimostrato la capacità della triplice terapia FF/UMEC/VI di ridurre non solo le riacutizzazioni moderate/severe di malattia ma anche di migliorare la funzione polmonare e la QoL legata allo stato di salute rispetto alle terapie con FF/VI o UMEC/VI in pazienti con Bpco sintomatica e storia di riacutizzazioni di malattia.

Ma quanto è precoce la comparsa degli effetti della terapia triplice su questi outcome rispetto alle altre terapie di confronto? E quanto sono duraturi tali benefici?

A queste domande ha cercato di rispondere un secondo sotto-studio presentato al Congresso, che ha valutato, nei tempi di osservazione previsti dal protocollo dello studio IMPACT (un anno) l'efficacia nel tempo (differenti timepoint) della triplice terapia FF/UMEC/VI vs. le terapie duplici di confronto.

Tra gli endpoint pre-specificati di efficacia vi erano:

- la variazione, rispetto al basale, della FEV1 a valle, valutata a 4, 16, 28, 40 e 52 settimane

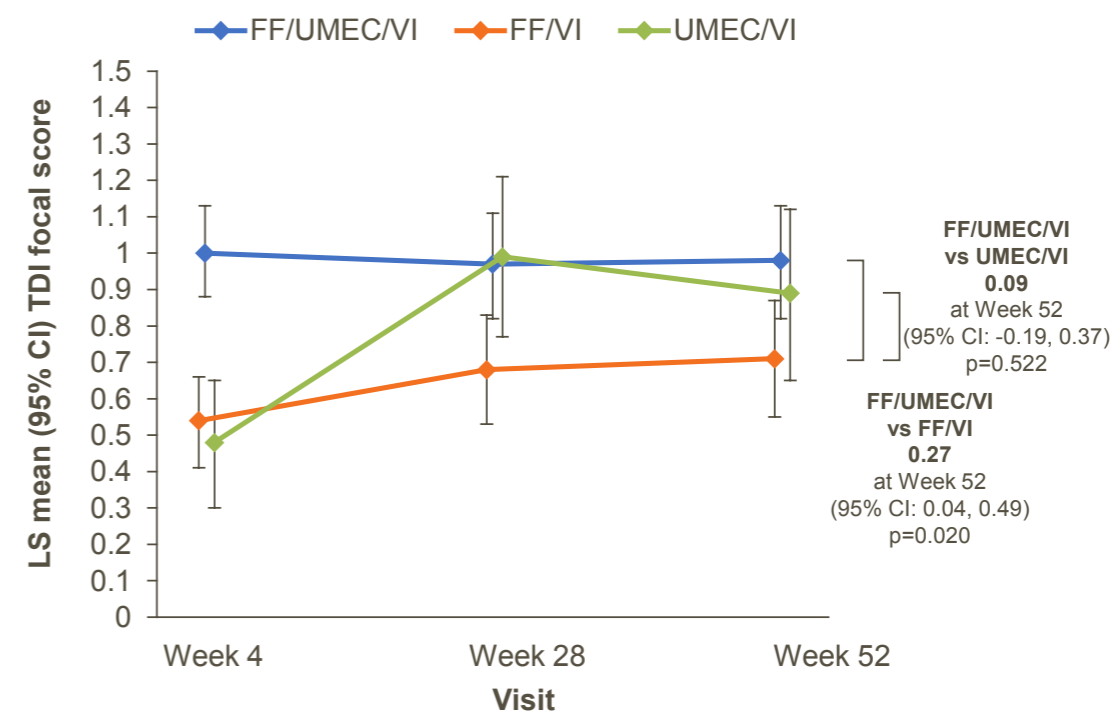


Dott. Claudio Micheletto

La tripla associazione riduce di un quarto le riacutizzazioni di BPCO. Studio IMPACT

GUARDA IL VIDEO

Figure 4. LS mean (95% CI) TDI score over time (TDI population)



Figura

- la variazione, rispetto al basale, del punteggio totale ottenuto al St. George's respiratory questionnaire (valutazione della QoL legata allo stato di salute) – valutato a 4, 28 e 52 settimane
- la variazione, rispetto al basale, del punteggio riportato al test CAT (Control Asthma Test), valutato a 4, 28 e a 52 settimane
- la variazione del punteggio focale TDI (Transitional Dyspnoea Index) valutati a 4, 28 e a 52 settimane.

I risultati dell'analisi hanno mostrato un beneficio significativo della triplice terapia FF/UMEC/VI per tutti gli endpoint sopra indicati rispetto alle terapie di confronto (fig. 1-4). In particolare, è emersa una netta comparsa di questi effetti già a partire dalla quarta settimana di trattamento. Il beneficio osservato si è stabilizzato intorno alla 28esima settimana di terapia, per mantenersi sostanzialmente immutato fino al compimento dell'anno dall'inizio del trattamento.

Le implicazioni di queste sottanalisi

Nel commentare i risultati, il prof. **Francesco Blasi** (Ordinario di malattie dell'apparato respiratorio,

Table 1						
Sensitivity Analyses						
	On-treatment (primary analysis)		Poisson model on-treatment (supportive)		On/off treatment (sensitivity)	
	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI
Annual rate mod/severe exacerbations Rate Ratio (95% CI)	0.85 (0.80, 0.90)	0.75 (0.70, 0.81)	0.86 (0.82, 0.90)	0.80 (0.75, 0.84)	0.89 (0.84, 0.94)	0.80 (0.74, 0.86)
	On-treatment mod/severe exacerbation (primary analysis)		On-treatment mod/severe exacerbation or premature study treatment DC (sensitivity)		On/off treatment mod/severe exacerbation (sensitivity)	
	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs FF/VI	FF/UMEC/VI vs UMEC/VI
TTF Rate Ratio 95% CI	0.85 (0.80, 0.91)	0.84 (0.78, 0.91)	0.81 (0.77, 0.86)	0.82 (0.77, 0.88)	0.87 (0.82, 0.93)	0.86 (0.79, 0.92)
Green = p<0.001; DC = discontinuation; TTF = time-to-first						
On-treatment COPD exacerbation endpoints (ITT)						
	Treatment Difference (95% CI)					
	FF/UMEC/VI vs FF/VI			FF/UMEC/VI vs UMEC/VI		
Annual Rate Sev	13% [-1, 24]			34% [22, 44]		
Time to 1st Mod/Sev	14.8% [9.3, 19.9]			16.0% [9.4, 22.1]		
Annual Rate Mild/Mod/Sev	16% [11, 21]			25% [19, 30]		
Annual Rate Mod (week 52)	16% [10, 21]			23% [16, 29]		
Annual Rate Corticosteroids trt*	17% [11, 23]			33% [27, 38]		
Annual rate Abx trt**	13% [7, 8]			13% [6, 20]		
Time to Each Mod/Sev†	13.7% [8.2, 18.8]			20.5% [14, 26.6]		
Time to Each Sev†	12.0% [-1.0, 23.4]			25.2% [12.0, 36.3]		
Time to 1st Sev	11.2% [-1.1, 22.1]			25.1% [12.9, 35.6]		
Time to 1st Mild/Mod/Sev	15.3% [10.0, 20.2]			15.5% [9.1, 21.5]		
Time to 1st Mod	14.9% [9.1, 20.4]			13.5% [6.1, 20.2]		
Time to 1st Corticosteroids trt*	16.0% [10.2, 21.5]			21.4% [14.8, 27.5]		
Time to 1st Abx trt**	12.3% [6.3, 18.0]			7.6% [-0.3, 14.9]		
Green = p<0.05; Abx = antibiotic; CI = confidence interval; trt = treatment; (95% Confidence Interval); *with or without antibiotics; **with or without corticosteroids; †risk of the first and each subsequent exacerbation. The annual rate of exac was analyzed using a generalized linear model and TTF exac was analyzed using Cox's proportional hazards model. Both models were adjusted for the following: treatment group, gender, exac history, smoking status, baseline % predicted FEV1 and geographical region						



Prof. Francesco Blasi

Triple terapie, ruolo in terapia nei pazienti con BPCO frequenti riacutizzatori

 **GUARDA IL VIDEO**

Università degli Studi di Milano), intervistato ai nostri microfoni, ha tenuto a sottolineare come “...queste analisi post-hoc presentate al Congresso ERS abbiano confermato i benefici visti nello studio originale, confermando l’impatto positivo del trattamento soprattutto sulle riacutizzazioni gravi”.

“Ciò – aggiunge – ha delle implicazioni anche sulla mortalità”.

Le Linee Guida GOLD per la gestione dei pazienti con BPCO, infatti, ribadiscono che le riacutizzazioni rappresentano degli

eventi chiave nella evoluzione della BPCO, essendo degli indicatori del rischio a più lungo termine di riacutizzazioni di malattia, cattiva QoL e, last but not least, mortalità. Non solo: esistono osservazioni in letteratura che hanno confermato, nella pratica clinica, l’ipotesi di un’accelerazione del declino della funzione polmonare in relazione alla frequenza delle riacutizzazioni.

Restano, tuttavia, ancora delle domande aperte che necessitano di un supplemento d’indagine. Una riguarda direttamente la gestione del trattamento con la triplice terapia: “Dobbiamo aspettare che il paziente sia grave perché venga sottoposto alla triplice terapia o si deve pensare ad un inizio più precoce di questo trattamento? La domanda – conclude Blasi – non ha trovato ancora risposta definitiva anche in queste sottoanalisi dello studio IMPACT e, pertanto, dovrà essere oggetto di valutazione e di ricerca anche nel prossimo futuro”.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Han ML et al. The IMPACT Trial: Single Inhaler Triple Therapy vs dual therapies: Consistent benefit across multiple exacerbation endpoints. ERS 2019; Abstract n.1338
- 2) Lipson DA et al. The IMPACT Trial: Single Inhaler Triple Therapy Versus Dual Therapies: Efficacy Across Multiple COPD Endpoints Over Time. ERS 2019; Poster PA2482



Box 3 - Sottostudio IMPACT: come calcolare il rischio di riacutizzazioni e polmoniti in pazienti con Bpco

La valutazione del rischio rappresenta una componente essenziale nella gestione terapeutica delle malattie. L'impiego di calcolatori del rischio è ben validato nelle malattie cardiovascolari, e consente di stimare il rischio futuro di outcome avversi.

L'assenza di calcolatori del rischio simili nella Bpco ha sollecitato questo studio presentato nel corso del congresso ERS che, basandosi su un'analisi post-hoc dei dati dello studio IMPACT, si è proposto di implementare equazioni rischio-beneficio utili al fine di creare un calcolatore del rischio di riacutizzazioni e polmoniti in pazienti con Bpco afferenti allo studio IMPACT.

In primo luogo, i ricercatori hanno preso in considerazione alcuni fattori prognostici, identificati come rilevanti per la valutazione del rischio di riacutizzazioni di Bpco e di polmonite: 1) trattamento con steroide inalatore (FF): SI/NO; 2) trattamento con LAMA (UMEC): SI/NO; 3) età; 4) BMI; 5) genere sessuale (maschio/femmina); 6) status fumatore (attivo, ex-fumatore); 7) percentuale predetta di FEV1 (FEV1: $\leq 50\%$; $50\% - < 80\%$ [un fattore di stratificazione nel trial IMPACT]); 8) storia di riacutizzazioni di malattia (≥ 2 moderate o ≥ 1 severe; 1 moderata e 0 severa [un fattore di stratificazione nel trial IMPACT]); 9) storia di polmonite: SI/NO; 10) conta eosinofili sangue al basale; 11) conta neutrofili sangue al basale.

Nell'implementazione di questo calcolatore del rischio non si è tenuto conto dei pazienti Asiatici in ragione dei tassi più elevati di polmoniti in quell'area del globo e di un pattern differente di fattori di rischio (BMI in particolare).

Costruito il modello di calcolo, sulla base di strumenti matematici che hanno consentito di dare un peso differente alle variabili sopra indicate, i ricercatori ne hanno saggiato la predittività del rischio nei pazienti dello studio IMPACT in due casi: nel primo (pazienti con conte eosinofiliche ridotte e un numero limitato di episodi pregressi di riacutizzazione) è emerso che i trattamenti a base di steroidi inalatori (ICS) erano associati ad una riduzione limitata della probabilità di andare incontro ad una riacutizzazione di malattia, insieme ad una maggiore probabilità di polmonite.

Nel secondo caso (pazienti con conte eosinofili elevate, BMI elevato, numero ridotto neutrofili, riacutizzazioni pregresse molteplici e FEV1 migliore), i trattamenti a base di ICS erano associati ad una riduzione di entità maggiore della probabilità di andare incontro a riacutizzazione di malattia, insieme ad un lieve incremento della probabilità di insorgenza di polmonite – a suggerire un miglior profilo rischio beneficio degli ICS rispetto ai pazienti dell'esempio precedente.

Stando agli autori di questo studio, questo calcolatore del rischio potrebbe essere di aiuto ai clinici per prendere decisioni informate in merito all'impiego di FF/UMEC/VI nei pazienti con Bpco visitati nella pratica clinica. Inoltre, se validata, questa metodologia potrebbe essere estesa alla valutazione del profilo rischio-beneficio di uno spettro più ampio di trattamenti a base di ICS.

Bibliografia

Hartley B et al. Exacerbation and Pneumonia Risk Models: Methodology and Results from the IMPACT Trial. ERS 2019; Poster PA5230

Box 4 - Sottostudio IMPACT: è sufficiente una sola conta eosinofili nel sangue per predire la risposta al trattamento con steroidi inalatori nella Bpco?

L'aggiornamento 2019 delle linee guida GOLD prevede l'introduzione della conta degli eosinofili ematici come strumento per predire gli effetti degli ICS, da associare con la valutazione clinica del rischio di riacutizzazioni (come indicato da una storia pregressa di riacutizzazioni di BPCO).

A differenza delle edizioni precedenti, le nuove linee GOLD 2019 prevedono anche due valori soglia da tener presente per predire l'effetto degli ICS. In primis, i regimi terapeutici contenenti ICS hanno un effetto limitato o nullo per conte eosinofiliche <100 cellule/ μ l, il che significa che questa soglia può essere utilizzata per identificare i pazienti con BPCO aventi ridotte probabilità di trarre beneficio dal trattamento con ICS.

Un'analisi post-hoc dello studio IMPACT, presentata al Congresso ERS, ha dimostrato l'inutilità di effettuare due conte eosinofiliche per avere informazioni aggiuntive per predire la risposta agli ICS nella Bpco, rispetto ad una conta singola (1). È sufficiente, pertanto, effettuare questo esame due settimane prima della randomizzazione e non aggiungerne un altro alla randomizzazione al trattamento, stando ai risultati di questa analisi post-hoc. Non è chiaro, tuttavia, se questa scoperta possa essere riproducibile in altri setting di pazienti.

Bibliografia

Bafadhel M et al. Analysis of IMPACT: is one blood eosinophil count measurement sufficient to predict ICS treatment response to COPD? ERS 2019; Abstract n.1358.

Bpco, vantaggio combinazione tiotropio-olodaterolo a dose fissa rispetto ad altre combinazioni precostituite LAMA-LABA

I risultati di una metanalisi “a rete”, presentata in occasione del congresso annuale ERS, tenutosi a Madrid, hanno documentato l'efficacia e la sicurezza delle combinazioni a dose fissa attualmente disponibili nel trattamento della Bpco, evidenziando, tuttavia, un leggero vantaggio complessivo della combinazione LAMA/LABA a dose fissa a base di tiotropio-olodaterolo rispetto alle altre.

I dati della metanalisi suggeriscono come il ricorso alla doppia broncodilatazione a dose fissa rappresenti un'opzione di trattamento efficace e che il trattamento con ciascuna delle combinazioni LABA/LAMA a dose fissa disponibili presentano un profilo specifico di efficacia e sicurezza che deve essere tenuto presente nell'ottica di un approccio personalizzato alla terapia della Bpco.

Perchè una metanalisi “a rete”?

“Nonostante alcune combinazioni LABA/LAMA a dose fissa siano attualmente disponibili tra le opzioni di trattamento della Bpco, ancora oggi le conoscenze sui confronti diretti tra questi trattamenti sono limitati, sia in termini di studi testa-a-testa che in termini di dimensioni e di durata degli stessi – spiega ai nostri microfoni la prof.ssa **Paola Rogliani** (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi Tor Vergata, Roma).



Prof.ssa Paola Rogliani

Associazioni LABA-LAMA: una meta analisi italiana fa il punto sull'efficacia di 5 farmaci

 **GUARDA IL VIDEO**

Per ovviare a questo gap, pertanto, è stata implementata una metanalisi “a rete” (altrimenti nota come “network meta-analysis”) che ha cercato di mettere a confronto il profilo di efficacia e di sicurezza delle combinazioni LABA/LAMA a dose fissa approvate nel trattamento della malattia.

E' stato scelto lo strumento della metanalisi “a rete”, in luogo delle metanalisi classiche, in quanto la prima è in grado di valutare, a differenza delle altre, l'efficacia relativa di due trattamenti anche quando questi non sono direttamente a confronto nei trial clinici randomizzati.

Per prima cosa, pertanto, è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sui principali database bibliografici biomedici, volta all'individuazione di tutti i trial clinici randomizzati, pubblicati tra il 2013 e il 2019, che avevano confrontato combinazioni LABA/LAMA a dose fissa vs. placebo o tra combinazioni diverse.

La ricerca bibliografica ha portato all'individuazione di 22 trial clinici randomizzati che soddisfacevano i criteri di inclusione; il 79,50% di questi aveva messo a confronto combinazioni LABA/LAMA a dose fissa vs. placebo, mentre il rimanente 20,50% aveva fatto confronti diretti tra diverse formulazioni LABA/LAMA a dose fissa.

Le combinazioni LABA/LAMA a dose fissa, oggetto della ricerca sistematica della letteratura, erano le seguenti: 1) aclidinio/formoterolo (A/F 400/12); 2) glicopirronio formoterolo (G/F 14,4/9,6); 3) glicopirronio/indacaterolo (G/I 15,6/27,5); 4) glicopirronio indacaterolo (G/I 50/110); 5) tiotropio/olodaterolo (T/O 5/5); 6) umeclidinio/vilanterolo (U/V 62,5/25).

Su questo campione di studi, che comprendeva un totale di 12.136 pazienti affetti da Bpco, è stata effettuata, ai fini della metanalisi, una valutazione dei seguenti outcome chiave di efficacia e sicurezza:

- FEV1, per misurare la performance della funzione polmonare
- punteggio SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire), per monitorare la sintomatologia
- TDI, per monitorare il sintomo dispnea
- Gli eventi avversi seri di natura cardiovascolare

Adozione di uno score di facile interpretazione grafica per la valutazione comparativa di efficacia/sicurezza dei trattamenti

Tutte le combinazioni farmacologiche testate si sono dimostrate efficaci e sicure nel trattamento della Bpco. Quando sono state messe a confronto nella metanalisi "a rete", sono emerse, tuttavia delle differenze.

Le *network* meta-analisi permettono di stabilire il grado di efficacia e/o di sicurezza dei trattamenti oggetto di studio tramite il metodo SUCRA (analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo, *surface under the cumulative ranking curve analysis*). Il risultato del metodo SUCRA è un indice con intervallo 0-1, in cui 1 indica un trattamento che è sicuramente il migliore e 0 un trattamento che è sicuramente il peggiore.

Questi risultati sono stati successivamente riportati graficamente mediante un punteggio bidimensionale di facile comprensione anche ai non addetti ai lavori, noto con l'acronimo IBiS (Improved Bidimensional SUCRA), in base al quale ad una maggiore area interessata corrisponde un miglior profilo di efficacia/sicurezza.

In base al punteggio in questione, è emerso un ranking di profili di efficacia/sicurezza delle combinazioni farmacologiche sopra citate così costituito: T/O 5/5 (area 66,83%) >> G/I 15,6/27,5 (area 40,43%) > U/V 62,5/25 (area 30,48%) ~ A/F 400/12 (area 28,44%) > G/I 50/110 (area 19,95%).

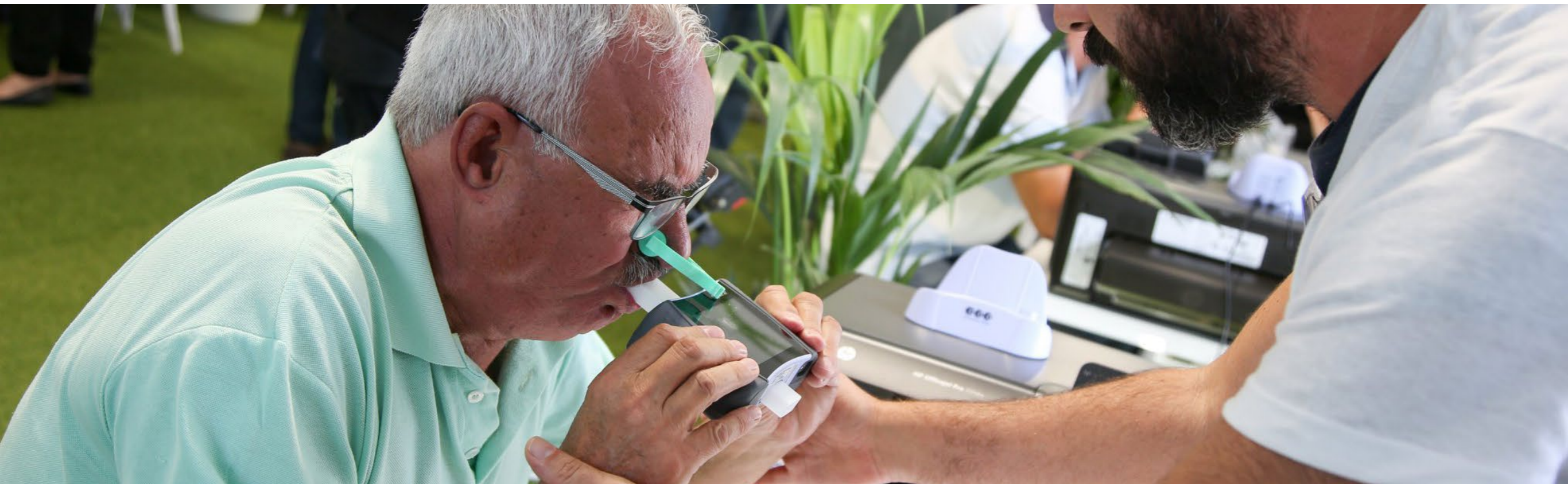
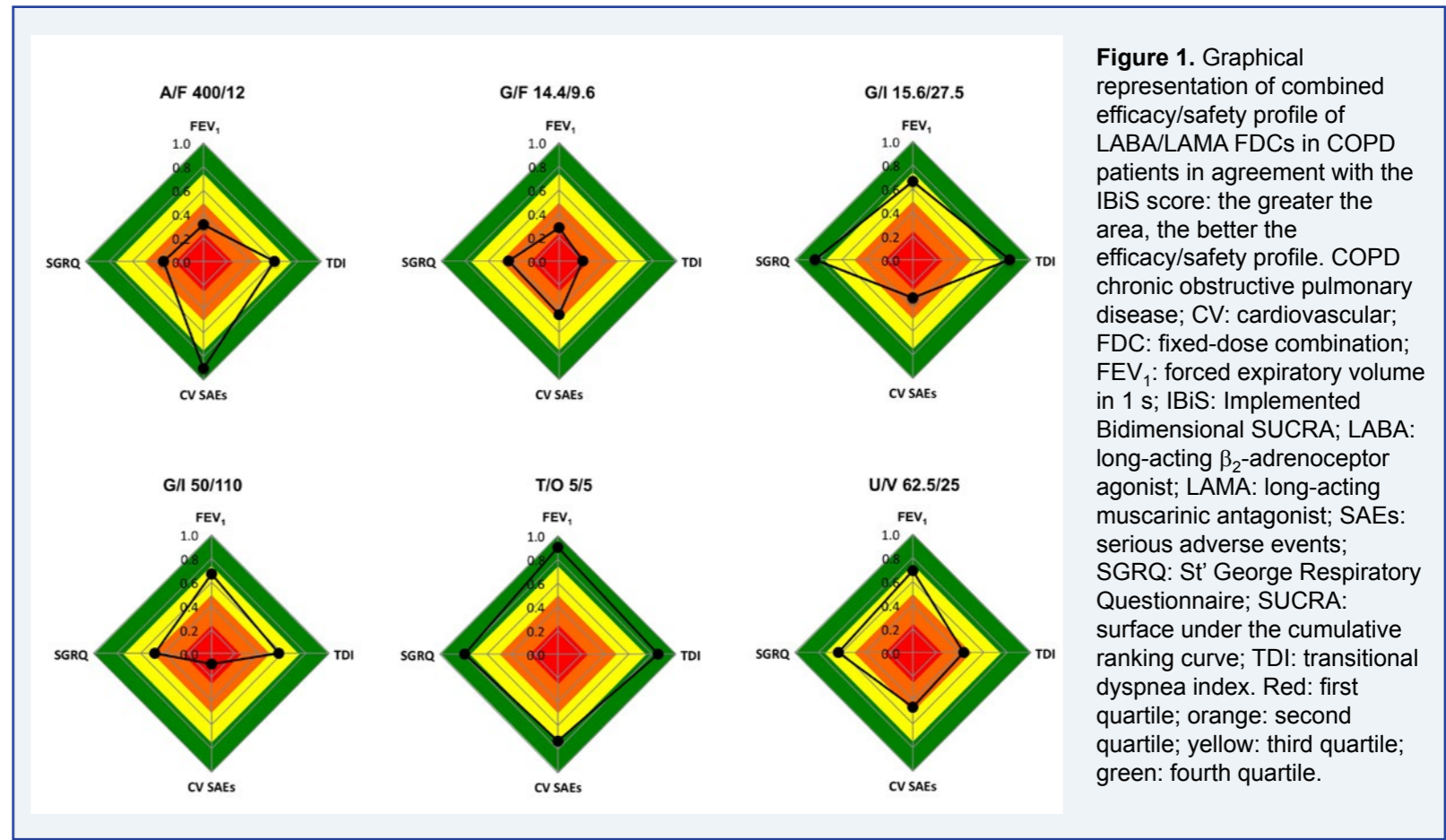
Riassumendo

“La determinazione e rappresentazione grafica dei profili combinati di efficacia/sicurezza delle combinazioni LABA/LAMA a dose fissa in base al punteggio IBiS ha documentato un vantaggio della combinazione T/O 5/5 rispetto alle altre combinazioni, comunque anch'esse efficaci e sicure – ha riassunto ai nostri microfoni la prof.ssa Rogliani” (fig. 1).

Tale risultato, pertanto, ne suffraga ulteriormente l'impiego nei pazienti affetti da Bpco.

Bibliografia

Rogliani P et al. Bidimensional comparative analysis of LABA/LAMA FDCs in COPD. ERS 2019: Abstract 19377



Magliette intelligenti per misurare con accuratezza il respiro e monitorare con BPCO

Sono state definite “magliette intelligenti”, indossate da sportivi professionisti o da semplici appassionati dilettanti per monitorare il respiro tramite la rilevazione del movimento di torace e addome, e possono essere usate per misurare la funzionalità polmonare con la stessa accuratezza degli strumenti tradizionali adoperati in ambulatorio per questo scopo.

Lo dice una ricerca presentata al 29° congresso della European Respiratory Society, in corso dal 28 settembre al 2 ottobre a Madrid, dalla dottoressa **Denise Mannée**, medico e futura ricercatrice presso il Radboud University Medical Centre in Olanda.

Il team di ricerca da lei coordinato ha verificato l'impiego di queste “smart shirt”, interfacciate con una app dedicata, per misurare il respiro di persone normali e sane durante le attività quotidiane, rilevando una minima discrepanza rispetto ai valori ottenuti con gli apparecchi tradizionali.

Magliette intelligenti e Bpco

L'idea, quindi, è quella di estendere questa metodologia di misura anche per le persone affette da broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco), consentendo ai medici, in questo modo, di seguire i pazienti da remoto ed intervenire tempestivamente ai primi segni di peggioramento.

“La Bpco è una patologia in crescita ed attualmente 64 milioni di persone nel mondo ne soffrono. Ogni qual volta i pazienti sperimentano un peggioramento nei sintomi, come tosse e

dispnea, è necessario monitorarli più accuratamente” spiega Manneé.

“I peggioramenti però avvengono durante i movimenti della vita di tutti i giorni, come per esempio salire le scale, e in queste condizioni è impossibile monitorare la respirazione con gli strumenti tradizionali che si usano in laboratorio, cioè una cyclette per simulare lo sforzo e una maschera facciale collegata a un computer”.

“Le magliette intelligenti offrono un'alternativa molto più pratica per effettuare misurazioni in tali frangenti”.

Ma come funzionano? In pratica i sensori nei tessuti misurano l'espansione e la contrazione del torace e da ciò si ricava il volume di aria inspirata ed espirata. Contemporaneamente è rilevato anche il battito cardiaco e il movimento.

Quanto fiato si impiega per passare l'aspirapolvere?

I ricercatori hanno quindi arruolato 15 volontari sani per indossare queste “magliette intelligenti” mentre stavano svolgendo attività di routine quotidiana, come stare sdraiati, seduti, in piedi, salire le scale e passare l'aspirapolvere.

Contemporaneamente i volontari indossavano anche l'equipaggiamento tradizionale per misurare il respiro, consistente in una maschera facciale e uno zaino contenente il sistema di rilevamento.

Le attività sono state ripetute una seconda volta, sempre indossando entrambi i sistemi di rilevamento, per generare un altro set di dati.

I ricercatori hanno quindi messo a confronto i dati raccolti da ciascun sistema di rilevamento per ciascuna attività per ciascun partecipante. Le misure si sono rivelate molto simili: nella fase da sdraiato la differenza tra i due metodi è stata di appena lo 0,2%, cioè equivalente a pochi millilitri di aria.

Nel pulire con l'aspirapolvere invece la differenza si è mostrata più marcata, del 3,2%, il che equivale a 40 millilitri.

“I risultati da noi ottenuti sono molto importanti perché ci dicono che possiamo utilizzare le magliette intelligenti per eseguire misure della funzionalità polmonare sui pazienti con accurata affidabilità di misura” dice la ricercatrice. Inoltre i partecipanti hanno affermato che indossare questo capo di abbigliamento sotto i normali vestiti è confortevole e non dà problemi.

Adesso i ricercatori possono quindi testare le magliette su pazienti reali con Bpco, ma pensano già di poterle impiegare anche per altre malattie, come fibrosi cistica, asma o dopo un trapianto polmonare.

L'importanza di intervenire subito al peggioramento della malattia

“Questo approccio permette anche di migliorare la qualità di vita dei pazienti - continua la dottoressa Mannée - in quanto monitorare in tempo reale e durante le attività di ogni giorno significa anche poter intervenire tempestivamente ai primi sintomi, il che si traduce in minor tempo da trascorrere in ospedale”.

“Come suggerisce il nome, la Bpco è una malattia cronica ed ha quindi un forte impatto sulla vita quotidiana: può essere trattata ma non curata purtroppo; tuttavia poter rilevare un peggioramento tempestivamente può aiutare di molto i pazienti” ha affermato il professor Thierry Troosters, dell'University Hospitals di Leuven, in Belgio e President Elect of the European Respiratory Society e non coinvolto nello studio.

Angelo Piemontese

Bibliografia

“Tidal volumes during tasks of daily living measured with a smart shirt”, by Denise Mannée et al; “Poster discussion: M-health/e-health I” session, 10.45 hrs CEST, Monday 30 September, room 7B. [1] Abstract no: PA2228



Bpco, l'importanza del device nella terapia inalatoria, tra delivery dei farmaci, compliance alla terapia e considerazioni di carattere economico

Le linee guida GOLD indicano che l'uso di più inalatori è uno dei fattori che determinano errori nella tecnica d'uso dell'inalatore. Per ricevere la triplice terapia, il paziente potrebbe dover utilizzare più inalatori, talvolta con regimi posologici diversi.

Due studi presentati nel corso del congresso ERS a Madrid hanno affrontato l'argomento, presentando dati che hanno evidenziato le principali problematiche legate all'impiego dei device della terapia inalatoria, dai device alla compliance alle terapie prescritte, per arrivare alle implicazioni di carattere economico (consumo di risorse sanitarie).

Primo studio: come replicare l'esperienza d'inalazione del paziente, utilizzando un simulatore del polmone elettronico: l'esempio pilota della triplice terapia con FF/UMEC/VI (1)

La triplice terapia precostituita FF/UMEC/VI prevede la monosomministrazione giornaliera mediante un unico erogatore Ellipta, allo scopo di rendere disponibile una nuova opzione terapeutica per la BPCO di pratico utilizzo, in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni, migliorare la funzionalità

polmonare e migliorare la HRQoL e il controllo dei sintomi rispetto alle terapie attualmente disponibili (**figura 1**).

Ellipta è un inalatore di polveri (DPI= Dry Powder Inhaler) che ha il vantaggio di non richiedere né l'erogazione manuale della dose, né il ricorso a propellente per il suo funzionamento. L'aerosolizzazione del farmaco è resa possibile dallo sforzo inspiratorio dell'utilizzatore.

Per utilizzare questo DPI (come qualsiasi altro DPI), i pazienti devono essere in grado di applicare una inspirazione sufficiente per consentire l'erogazione della dose dall'inalatore e di disperdere la formulazione in polvere al fine di creare una massa sufficiente di particelle all'interno del range di particelle respirabili (FPD, dose di particolato fine= normalmente si considera come massa di particelle di diametro <5 µm).

Alcuni pazienti con Bpco potrebbero non essere in grado di raggiungere il tasso di flusso inspiratorio al picco (PIFR) richiesto per utilizzare in modo efficiente il DPI, soprattutto quelli con funzione polmonare severamente alterata, come nel caso della Bpco molto severa.

1
Il device ELLIPTA consente ai pazienti di assumere la triplice terapia per la BPCO una volta al giorno, con un solo dispositivo

- Le linee guida GOLD indicano che l'uso di più inalatori è uno dei fattori che determinano errori nella tecnica d'uso dell'inalatore¹
- Per ricevere la triplice terapia, il paziente potrebbe dover utilizzare più inalatori, talvolta con regimi posologici diversi¹
- ELLIPTA eroga una combinazione efficace di tre molecole in un solo dispositivo, con una inalazione monogiornaliera²

2
L'inalatore ELLIPTA è stato valutato facile da usare dai pazienti affetti da BPCO

- I pazienti con BPCO hanno giudicato ELLIPTA facile da usare rispetto ad altri dispositivi inalatori³
- Per usare correttamente l'inalatore ELLIPTA, bastano tre semplici mosse: apri, inala, chiudi⁴
- Non richiede alcuna preparazione⁴

3
I pazienti affetti da BPCO preferiscono il dispositivo ELLIPTA ad altri dispositivi

- La preferenza per il dispositivo inalatore può essere importante ai fini del miglioramento dell'aderenza al trattamento della BPCO⁵
- Rispetto ad altri dispositivi inalatori, i pazienti hanno espresso una preferenza per il dispositivo ELLIPTA in generale e in relazione a singoli criteri quali numero di fasi necessarie all'uso di ELLIPTA, dimensione del dispositivo, contadosi e dosaggio monogiornaliero^{3,6}

4
L'inalatore ELLIPTA è associato a un minor numero di errori critici rispetto ad altri inalatori

- In media, più di due terzi dei pazienti commettono almeno un errore quando utilizzano un inalatore¹
- L'uso scorretto dell'inalatore è associato a un aumentato tasso di ricoveri ospedalieri, visite in PS, uso di OCS, uso di antimicrobici e aumentato rischio di riacutizzazioni di BPCO⁷
- Nell'ambito di uno studio randomizzato, in aperto, in crossover, ELLIPTA è stato associato a un minor numero di errori critici e non critici rispetto ad altri dispositivi inalatori³

Figura 1 - Benefici del device Ellipta

L'obiettivo di questa analisi, pertanto, è stato quello di verificare la performance di delivery della combinazione farmacologica in questione nell'ambito dello spettro delle caratteristiche dell'inalazione dei pazienti con diverso grado di severità di Bpco.

A tal scopo, per prima cosa, i ricercatori hanno registrato i profili di inalazione con questo device in pazienti con diverso grado di severità di malattia.

Sono stati selezionati, successivamente, 5 profili di inalazione pre-registrati, che soddisfacevano l'intero range dei tassi di flusso inspiratorio al picco (PIFR) raggiunti dai pazienti con Bpco con diverso grado di severità nel corso dello studio, per essere replicati utilizzando un simulatore elettronico del respiro a livello polmonare.

A questo punto sono state analizzate le dosi di principio attivo depositate a livello della gola, nonché le dimensioni dell'aerosol, al fine di determinare la dose di principio attivo trasportata (DD) e la dose di particolato fine (FPD; massa 5 µm).

Utilizzando i profili di inalazione rappresentativi dei pazienti con diverso grado di severità di Bpco (PIFR: 43,5-129.9 L/min), è emerso che le DD e le FPD di tutte

le componenti della triplice terapia con FF/UMEC/VI erano riproducibili con il simulatore di respiro elettronico polmonare e sono risultate ampiamente indipendenti dal flusso inspiratorio impiegato.

Ciò implica che i pazienti con Bpco, compresi quelli con malattia molto severa, sono in grado di raggiungere lo sforzo inspiratorio minimo richiesto per ottenere l'erogazione di una dose consistente della terapia triplice, in ottemperanza alla posologia di trattamento richiesta.

Secondo studio: Meglio un unico inalatore per la triplice terapia? (2)

Si stima che una cattiva compliance alle terapie prescritte (non solo in ambito respiratorio) sia causa di quasi 200.000 decessi prematuri annui, considerando solo il continente europeo. I pazienti con condizioni croniche, come la Bpco, sono particolarmente vulnerabili ad andare incontro a prognosi sfavorevoli, in caso di cattiva aderenza alle terapie prescritte. Inoltre, va anche sottolineato come la complessità del trattamento, in presenza di Bpco, giochi un ruolo determinante nel condizionare sfavorevolmente il livello di adesione alle terapie.

L'obiettivo di questo studio iberico presentato al Congresso è stato quello di stimare l'impatto clinico ed economico di un miglioramento della compliance alla terapia basato sulla riduzione della complessità del trattamento (resa possibile da un impiego più esteso della triplice terapie giornaliera mediante inalatore singolo (SITT) rispetto alla triplice terapia somministrata mediante più inalatori (MITT) in pazienti con Bpco di grado moderato-severo.

I ricercatori hanno stimato e messo a confronto alcuni outcome - riacutizzazioni, anni di vita, e anni di vita guadagnati in buone condizioni di salute (QALY) - e i costi relativamente ai

due scenari seguenti: distribuzione attuale di pazienti aderenti alla MITT (49%) vs. uno scenario potenziale dove i pazienti sono passati alla SITT.

Le distribuzioni iniziali dei pazienti sottoposti alla MITT o alla SITT, le probabilità di transizione da una all'altra modalità di somministrazione della triplice terapia e l'impatto della SITT sull'aderenza alle terapie prescritte sono stati ottenuti sulla base di dati di letteratura.

I costi (e i risparmi) ottenuti dall'adozione della SITT in luogo della MITT sono stati calcolati in base a stime del sistema sanitario spagnolo pubblico, attualizzate al 2018.

L'analisi costi-benefici è stata condotta fissando un orizzonte temporale di osservazione pari a 3 anni e considerando un tasso di riduzione, sia dei costi che degli outcome avversi, pari al 3%. A ciò è seguita, successivamente, un'analisi di sensitività per valutare la robustezza dei risultati.

Dallo studio è emerso che, in base a stime epidemiologiche, 185.11 pazienti erano in terapia con la MITT in Spagna.

La simulazione basata su una previsione di incremento della transizione dalla MITT alla SITT ha mostrato, in concomitanza con l'incremento della percentuale ipotizzata di transizione dall'una all'altra modalità di trattamento (**tabella 1**):

- Un incremento dell'aderenza alla terapia prescritta
- Una riduzione del numero di riacutizzazioni di malattia e dei decessi
- Un aumento dell'aspettativa di vita e dei QALY
- Una riduzione dei costi diretti e indiretti associati alle riacutizzazioni di Bpco

L'analisi di sensitività ha confermato la robustezza dei dati ottenuti con la simulazione.

Increase in the use of SITT therapies	% of adherent patients in potential scenario	Potential vs. Current scenario					
		Exacerbations	Deaths	LYs	QALYs	Exacerbation costs	Total direct costs
20% increase	52.00%	-6,835	-532	775	594	€ -4,407,698	€ -116,445
40% increase	54.98%	-13,669	-1,064	1,550	1,189	€ -8,815,209	€ -232,885
60% increase	57.94%	-20,504	-1,595	2,325	1,783	€ -13,222,721	€ -349,326
80% increase	60.94%	-27,338	-2,127	3,100	2,377	€ -17,630,232	€ -465,766
100% increase	63.12%	-32,323	-2,515	3,665	2,811	€ -20,845,053	€ -550,697

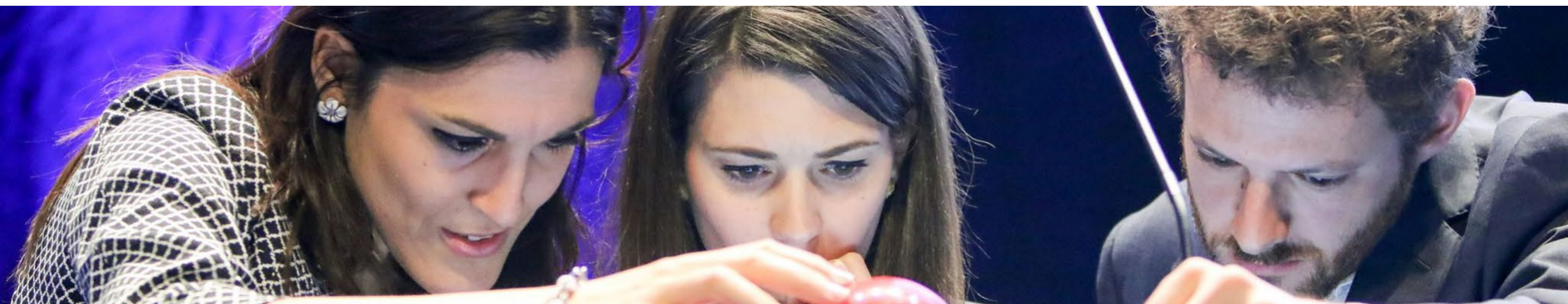
Tabella 1 - Risultati per outcome di salute e costi sanitari (diretti e indiretti)

Pertanto, alla luce di questi risultati, gli autori hanno concluso che la riduzione della complessità del trattamento, resa possibile con l'adozione della SITT in luogo della MITT, si associa ad un miglioramento dell'aderenza alla terapia prescritta e ad una riduzione degli eventi dei costi sostenuti dal sistema sanitario pubblico iberico.

Bibliografia

- 1) Prime D et al. In-vitro product performance of fluticasone furoate (FF)/umeclidinium (UMEC)/vilanterol (VI) delivered from a dry powder inhaler (DPI) using the Electronic Lung (EL) to replicate patient inhalation profiles. ERS 2019; Poster PA4230
- 2) Miravittles M et al. Clinical and economic impact of an improvement in adherence based on specific attributes of single-inhaler triple therapies in COPD patients; ERS 2019; Poster PA4194

Nicola Casella



Fibrosi polmonare

Malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive, nintedanib centra l'end point. Studio sul Nejm

Malattia polmonare interstiziale fibrosante non classificabile, pirfenidone soddisfa in parte obiettivi in fase 2. Studio su the Lancet

Fibrosi polmonare idiopatica, OK sicurezza ed efficacia pamrevlumab, anticorpo monoclonale anti-CTGF, in fase 2

Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF): studio clinico di fase I mostra che il trattamento con BBT-877 è sicuro e abbassa i livelli di molecole fibrotiche nel sangue.



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci

Malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive, nintedanib centra l'end point. Studio sul Nejm

Nintedanib, un farmaco approvato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) (**box 1**), rallenta il declino della funzione polmonare in pazienti con un'ampia gamma di malattie polmonari fibrosanti progressive (**box 2**). Presentati al Congresso ERS a Madrid, e pubblicati sul **New England Journal of Medicine**, i risultati dello **studio di fase III INBUILD** indicano che le decine di diverse forme di fibrosi polmonare interstiziale possono condividere meccanismi cicatriziali simili nonostante le diverse cause e modelli e che nintedanib può essere di giovamento a questi pazienti.

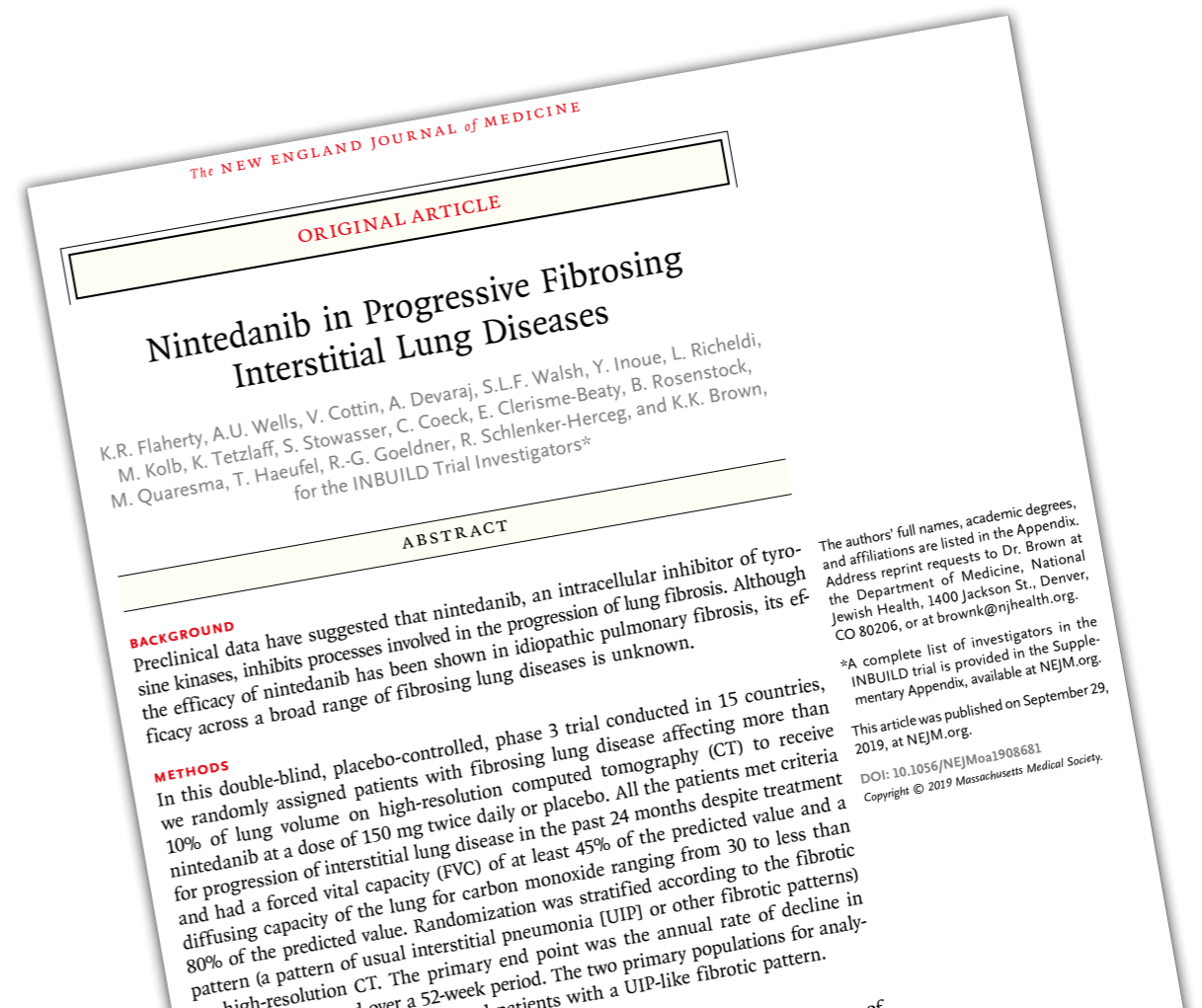
Nel trial, nintedanib ha rallentato del 57 per cento il declino della funzionalità polmonare, misurato come tasso annuo di declino della capacità vitale forzata (FVC), sull'intera popolazione dello studio INBUILD, un trial a 52 settimane, condotto in pazienti con diverse malattie interstiziali polmonari fibrosanti (ILD), con segni di progressione della malattia.

Informazioni sullo studio e sui suoi risultati

INBUILD è il primo studio clinico nell'ambito delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti a raggruppare i pazienti sulla base del comportamento clinico della loro patologia anziché della diagnosi clinica primaria.

INBUILD è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo a placebo, condotto presso 153 centri in 15 Paesi. Lo studio ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la

tollerabilità di nintedanib (150 mg, 2 volte/die) su 52 settimane, in pazienti con malattia interstiziale polmonare fibrosante progressiva. I criteri di inclusione dei pazienti sono stati: età ≥ 18 anni, diagnosi medica di malattia interstiziale polmonare, diversa da fibrosi polmonare idiopatica, e caratteristiche di malattia fibrosante di estensione $>10\%$ alla TAC ad alta risoluzione (HRCT).



Box 1 - Informazioni su nintedanib

Nintedanib è una piccola molecola appartenente alla classe degli inibitori di tirosin-chinasi (TKI), sviluppata Boehringer Ingelheim. Attualmente è approvata come terapia della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) negli Stati Uniti, nell'Unione Europea, in Giappone ed in altri Paesi. Si tratta di un trattamento per via orale, con la somministrazione di una capsula due volte al giorno, che ha dimostrato di rallentare significativamente la progressione della malattia, riducendo di circa il 50% il declino della funzionalità polmonare (misurata come capacità vitale forzata) in un'ampia gamma di tipologie di pazienti con IPF. La dimostrazione della consistente riduzione della progressione della malattia è stata confermata dagli studi clinici registrativi.

Come agisce?

Nintedanib ha come bersaglio i recettori del fattore di crescita che hanno dimostrato essere coinvolti nella patogenesi della IPF. In particolare, inibisce il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), il fattore di crescita fibroblastico (FGFR) e il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR). Si ritiene che nintedanib, bloccando le vie di passaggio dei segnali coinvolte nei processi fibrotici, rallenti il declino della funzionalità polmonare e la progressione della IPF.

In fibroblasti di polmone umano e in modelli animali l'attività anti-fibrotica e anti-infiammatoria di Nintedanib ha dimostrato di poter avere delle potenzialità di trattamento efficace per malattie interstiziali polmonari, diverse dalla IPF.



Box 2 - Interstiziopatie polmonari: focus sulle malattie polmonari fibrosanti progressive

“Le malattie interstiziali polmonari fibrosanti - ricorda ai nostri microfoni il prof. **Luca Richeldi** - comprendono un nutrito gruppo di oltre 200 patologie, di cui la fibrosi polmonare idiopatica rappresenta il prototipo e la forma più severa. (...) Il tratto comune di queste patologie è rappresentato dal rischio di fibrosi polmonare, ossia la formazione irreversibile di tessuto cicatriziale a livello polmonare, che compromette la funzionalità dei polmoni”.

I pazienti con malattie interstiziali polmonari possono sviluppare un fenotipo progressivo che causa fibrosi polmonare e comporta il declino della funzionalità respiratoria, il deterioramento della qualità di vita e mortalità precoce analogamente a quanto si osserva nella fibrosi polmonare idiopatica, la forma più frequente di polmonite interstiziale idiopatica. I sintomi e il decorso delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive sono simili indipendentemente dalla patologia sottostante.

Mediamente il 18-32% dei pazienti con malattia interstiziale polmonare può sviluppare fibrosi polmonare progressiva. Le malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive comprendono un'ampia gamma di patologie tra cui polmonite da ipersensibilità, sarcoidosi, malattie interstiziali polmonari fibrosanti associate a malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e la sclerosi sistemica, malattie interstiziali polmonari fibrosanti associate a malattia mista del tessuto connettivo, polmonite interstiziale idiopatica aspecifica e polmoniti interstiziali idiopatiche non classificate.

Paziente tipo e diagnosi

“Il sintomo comune del paziente affetto da questo tipo di patologie - spiega Richeldi - è rappresentato dalla dispnea da sforzo (causata dall'ipossiemia), spesso accompagnato dalla tosse. (...) la diagnosi di interstiziopatia polmonare è una

diagnosi specialistica pneumologica multidisciplinare, che richiede la collaborazione di un radiologo toracico esperto o, per esempio, anche di un reumatologo - nelle forme che si sospetta essere secondarie ad una reumopatia”.

Terapia e unmet need

Eccezion fatta per alcune interstiziopatie polmonari fibrosanti (come la polmonite da ipersensibilità cronica o per l'interstiziopatia polmonare fibrosante secondaria ad artrite reumatoide, per le quali esistono trattamenti specifici - eliminazione dell'esposizione all'antigene scatenante nel primo caso, trattamento dell'artrite nel secondo), ad oggi non esistono farmaci registrati in modo specifico per il trattamento di queste condizioni.

“Fino ad ora, questi pazienti sono stati sottoposti a trattamento off label con alcuni farmaci - come i cortisonici o gli immunosoppressori - in modo assolutamente empirico - sottolinea Richeldi ai nostri microfoni -. Nonostante questi trattamenti,



Prof. Luca Richeldi

**Interstiziopatie polmonari:
cosa sono, quali sono le cause e cosa determinano**

 **GUARDA IL VIDEO**

tuttavia, il destino comune di questi pazienti è quello della progressione di malattia nel corso degli anni e della perdita di una quantità di volume polmonare simile a quella osservata nelle forme idiopatiche. Pertanto, la storia naturale di malattia di questi pazienti è rappresentata dall'ingravescenza della condizione di insufficienza respiratoria in quanto, con il tempo, questi pazienti vanno incontro a maggiore fibrosi polmonare e perdita di capacità respiratoria”.

I pazienti con malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive rappresentano, pertanto, una popolazione trascurata di pazienti per i quali non esistono ancora opzioni terapeutiche approvate capaci di influenzare efficacemente il decorso della loro patologia interstiziale polmonare. La terapia delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive rappresenta, pertanto, oggi una sfida da vincere, che richiede un approccio interdisciplinare, che coinvolga soprattutto pneumologi e reumatologi.



I pazienti dovevano, inoltre, soddisfare i criteri di progressione della malattia interstiziale polmonare fibrosante nei 24 mesi prima dello screening, valutata sulla base del declino di FVC, degli aumentati cambiamenti fibrotici evidenziati alle tecniche di diagnostica per immagini, o del peggioramento dei sintomi, nonostante il trattamento con i farmaci comunemente usati nella pratica clinica per trattare le malattie interstiziali polmonari.

Nello studio sono stati arruolati in totale 663 pazienti, dei quali 412 (62,1%) presentavano pattern di polmonite interstiziale comune (pattern UIP) alla TAC ad alta risoluzione. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere nintedanib 150 mg due volte/die per via orale o placebo. L'endpoint primario dello studio era il tasso annuo di declino della FVC (mL/anno) (**box 3**) valutato su 52 settimane.

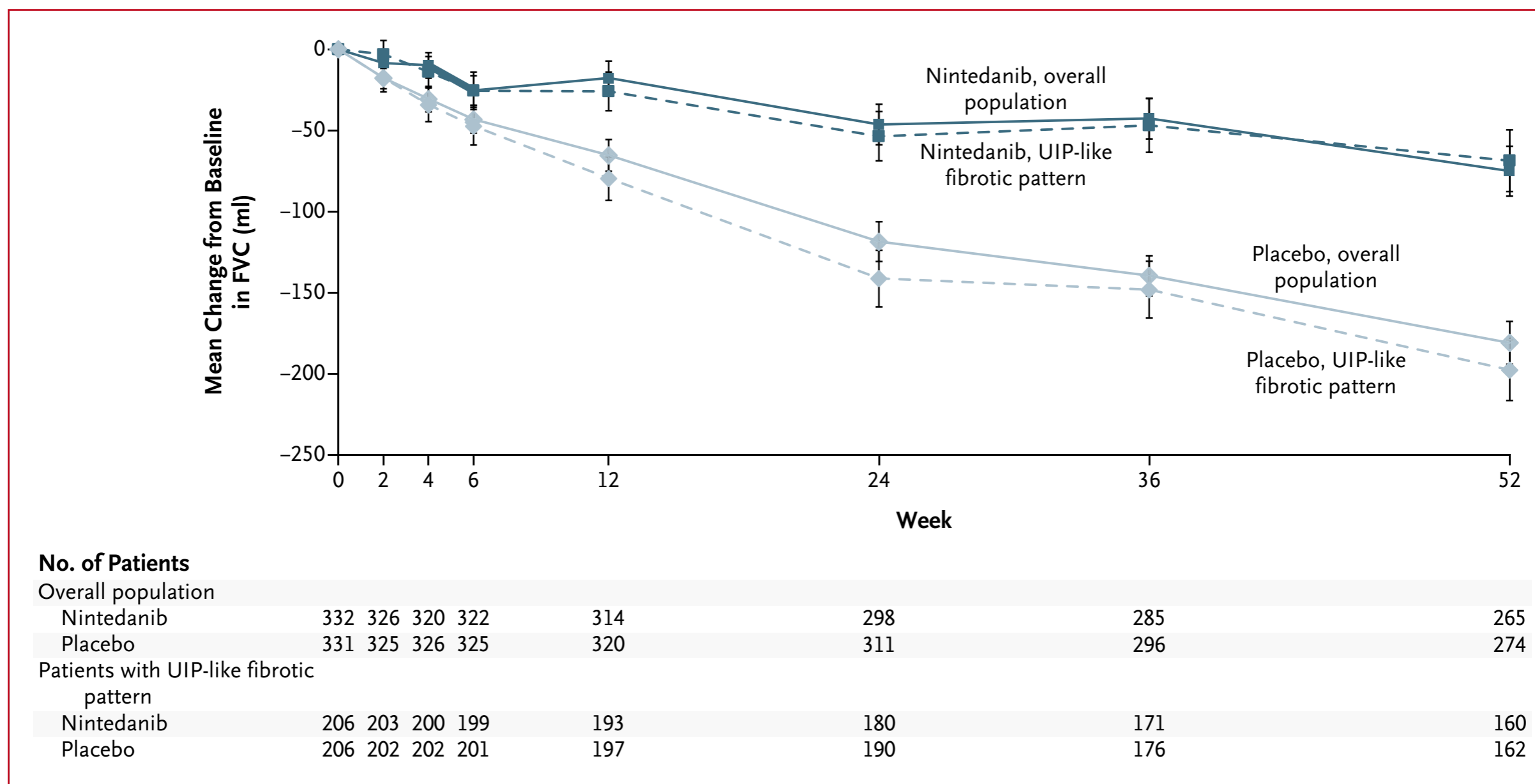


Figura 1 - Decline from Baseline in Forced Vital Capacity (FVC)

Box 3 - Gli endpoint dello studio INBUILD

La FVC (capacità vitale forzata) rappresenta la quantità di aria che viene espirata in un'espiazione forzata, dopo un'inspirazione molto profonda, e misura la funzionalità polmonare. Quest'ultima si deteriora in modo progressivo e irreversibile, a mano a mano che la fibrosi avanza. I principali endpoint secondari dello studio erano la variazione assoluta rispetto al basale del punteggio totale per il questionario King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) alla settimana 52, il tempo intercorso fino alla prima esacerbazione acuta della malattia interstiziale polmonare o mortalità su 52 settimane, e il tempo intercorso sino alla mortalità su 52 settimane. Con esacerbazione acuta si intende un improvviso deterioramento, clinicamente significativo, della funzionalità respiratoria, in molti casi di causa ignota, che ha ripercussioni negative sul decorso della malattia e spesso porta alla mortalità.

Nello studio INBUILD nintedanib ha rallentato il declino della funzionalità polmonare del 57% nella popolazione complessiva allo studio, con un tasso annuo corretto di declino su 52 settimane di FVC -80,8 mL/anno rispetto a -187,8 mL/anno per il placebo (differenza di 107,0 mL/anno 5; $p < 0,001$). Nintedanib ha dimostrato omogeneità di effetti sul declino della funzionalità polmonare nei pazienti che alla TAC ad alta risoluzione presentavano pattern di polmonite interstiziale comune (pattern UIP) o altri pattern fibrotici. L'evento avverso più comune è stata la diarrea, riferita rispettivamente nel 66,9% e nel 23,9% dei pazienti trattati con nintedanib, e in quelli che hanno ricevuto il placebo.

Il profilo di sicurezza osservato in INBUILD è stato in linea con quello riscontrato in precedenza in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica o con malattia interstiziale polmonare fibrosante, associata a sclerosi sistemica trattati con nintedanib.

Nello studio INBUILD nintedanib ha rallentato il declino della funzionalità polmonare del 57% nella popolazione complessiva allo studio, con un tasso annuo corretto di declino su 52 settimane di FVC -80,8 mL/anno rispetto a -187,8 mL/anno per il placebo (differenza di 107,0 mL/anno 5; $p < 0,001$).¹ Nintedanib ha dimostrato omogeneità di effetti sul declino della funzionalità polmonare nei pazienti che alla TAC ad alta risoluzione presentavano pattern di polmonite interstiziale comune (pattern UIP) o altri pattern fibrotici. L'evento avverso più comune è stata la diarrea, riferita rispettivamente nel 66,9% e nel 23,9% dei pazienti trattati con nintedanib, e in quelli che hanno ricevuto il placebo.

Il profilo di sicurezza osservato in INBUILD è stato in linea con quello riscontrato in precedenza in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica o con malattia interstiziale polmonare fibrosante, associata a sclerosi sistemica trattati con nintedanib.

Implicazioni per chi soffre, e per chi si occupa di malattie interstiziali polmonari fibrosanti

“La fibrosi polmonare progressiva, associata a un'ampia gamma di patologie, può avere un impatto devastante sui pazienti. Eppure, eccetto che per la fibrosi polmonare idiopatica e per la malattia interstiziale polmonare fibrosante associata a sclerosi sistemica, per la quale è stata recentemente approvata negli Stati Uniti un'opzione terapeutica, non esistono farmaci approvati per il trattamento delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive - ha spiegato Kevin Flaherty, Professore di Medicina della Divisione di Pneumologia e Terapia intensiva respiratoria dell'Università del Michigan di Ann Arbor, e principale sperimentatore dello studio INBUILD”.



Prof. Luca Richeldi

Malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive, nintedanib dimezza il declino polmonare

 **GUARDA IL VIDEO**



Nintedanib ha dimostrato di rallentare la progressione delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti indipendentemente dal pattern fibrotico riscontrato agli strumenti di diagnostica per immagini all'indagine toracica. Il profilo di sicurezza è stato in linea con quello riscontrato in precedenti studi condotti su nintedanib in malattie interstiziali polmonari fibrosanti e l'evento avverso più comune è stata la diarrea.

“I risultati dello studio INBUILD – commenta ai nostri microfoni il prof. **Luca Richeldi** (Responsabile della Struttura Complessa di Pneumologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli e attuale presidente della Federazione Italiana di Pneumologia) rappresentano, effettivamente, una nuova speranza di cura per questi pazienti, essendo stata documentata la capacità del farmaco di rallentarne la progressione in maniera statisticamente significativa, con un effetto stimato pari, all'incirca al 60%. Questo trial clinico randomizzato e controllato dimostra, per la prima volta, la possibilità di fare

qualcosa per rallentare il declino della funzionalità polmonare in un'ampia gamma di malattie interstiziali polmonari fibrosanti, confermando i benefici del farmaco in pazienti che manifestano il fenotipo progressivo in queste malattie, che è poi la causa della sintomatologia da loro riferita”.

Nicola Casella

Bibliografia

Flaherty KR et al for the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. NEJM 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1908681

Malattia polmonare interstiziale fibrosante non classificabile, pirfenidone soddisfa in parte obiettivi in fase 2. Studio su the Lancet

In concomitanza con i lavori dell'edizione 2019 del congresso ERS (European Respiratory Society), tenutosi a Madrid, sono stati pubblicati sulla rivista **The Lancet** i risultati di un trial clinico di fase 2 che hanno documentato l'efficacia di pirfenidone, farmaco anti-fibrotico, in pazienti con malattia polmonare interstiziale (ILD) fibrosante non classificabile.

Se alcune limitazioni intrinseche, legate al disegno dello studio e alla sua realizzazione, non hanno permesso di valutare con affidabilità sufficiente l'outcome primario previsto dal protocollo, il trial in questione ha dimostrato la capacità di pirfenidone di rallentare il declino della funzione polmonare (misurato con la FVC) rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

Cenni sulla malattia polmonare interstiziale (ILD)

Le ILD rappresentano un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie che si caratterizzano per la presenza di anomalie a carico dell'interstizio polmonare o degli alveoli, compresa la fibrosi.

I pazienti con ILD hanno difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e si caratterizzano per la dispnea e la presenza di affaticamento. Le ILD potrebbero essere associate con l'esposizione ad alcuni agenti ambientali o, invece, essere conseguenza di un'altra condizione, come la malattia del tessuto connettivo; tuttavia, in molti casi, non è possibile stabi-

lire una causa eziologica precisa, e questi pazienti ricevono diagnosi di polmonite interstiziale idiopatica.

Per quanto alcune ILD presentino un fenotipo progressivo fibrosante simile alla fibrosi polmonare idiopatica (IPF), la forma più comune di polmonite interstiziale idiopatica, la storia clinica delle altre ILD è soggetta a variazioni. La diagnosi di una specifica ILD, pertanto, riveste particolare importanza per identificare la strategia di gestione più appropriata del paziente e migliorare la prognosi.

Ad oggi, tuttavia, per ammissione stessa delle linee guida congiunte ATS/ERS per la diagnosi di polmonite interstiziale idiopatica, non è sempre possibile porre diagnosi finale di malattia. In questi casi, allora, si parla di ILD non classificabile.

La gestione dei pazienti con ILD comporta l'esistenza di due categorie: pazienti con IPF e pazienti con tutte le altre forme progressive di ILD fibrosante.

Ad oggi, sono disponibili due farmaci anti-fibrotici per il trattamento della IPF – pirfenidone e nintedanib, che rallentano la progressione di malattia.

In assenza di evidenze cliniche in grado di guidare il trattamento di altre ILD fibrosanti (es: ILD non classificabili, polmoniti da

ipersensibilizzazione, ILD associata a malattia del tessuto connettivo), le opzioni terapeutiche attuali si basano sul ricorso alla terapia immunosoppressiva, seguita da una valutazione della risposta al trattamento, oppure sul monitoraggio continuo dei pazienti senza ricorrere alla farmacoterapia.

Razionale e obiettivi dello studio

Per quanto queste opzioni di trattamento possano essere utilizzabili nella pratica clinica, ad oggi non esistono farmaci approvati specificamente per la ILD non classificabile.

Considerando le somiglianze tra IPF e le altre ILD con fenotipo progressivo fibrosante in termini meccanicistici e clinici, i ricercatori hanno ipotizzato un beneficio dei farmaci anti-fibrotici nei pazienti con ILD progressiva non classificabile, caratterizzata da fibrosi. Di qui il nuovo trial multicentrico (70 Paesi coinvolti tra Europa, Australia, Canada e Israele) che si è proposto di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di pirfenidone (2.403 mg/die) vs. placebo in 253 pazienti adulti (18-85 anni) con ILD progressiva fibrosante non classificata, a 24 settimane dall'inizio della terapia assegnata dalla randomizzazione (schema 1:1). I pazienti reclutati avevano una FVC percentuale predetta uguale o superiore al 45%, una capacità di diffusione di CO (DLco) percentuale uguale o superiore al 30%, una percentuale di fibrosi rilevata alla TAC >10% e una TAC progressiva ad risoluzione elevata, effettuata nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.

Problemi legati con la valutazione dell'endpoint primario

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla variazione media del valore predetto di FVC, ottenuta a 24 settimane dall'inizio dello studio rispetto alle condizioni iniziali, misurata mediante spirometria domiciliare giornaliera.

Tuttavia, l'affidabilità delle letture spirometriche giornaliere ottenute con strumenti domiciliari per la valutazione dell'endpoint primario ha creato problemi sin dall'inizio dello studio. Si riteneva che un incremento delle letture totali di FVC potesse compensare i problemi da scarsa precisione delle letture con questi device, ma ciò non è avvenuto, invalidando la valutazione di questo endpoint principale

Risultati positivi del pirfenidone su alcuni endpoint secondari

Nutrita la schiera di endpoint secondari considerati. Tra questi vi erano:

- La variazione di FVC percentuale predetta, misurata mediante spirometria ambulatoriale
- La proporzione di pazienti con un declino percentuale (assoluto o relativo) della percentuale FVC percentuale predetta (>5% o >10%), valutata mediante spirometria ambulatoriale
- La variazione della percentuale predetta di DLco,
- La variazione della distanza percorsa al test della deambulazione (6MWD)



- La variazione del punteggio UCLD-SOBQ (University of California San Diego-Shortness of Breath Questionnaire) per la valutazione della dispnea
- La variazione del punteggio VAS relativo al sintomo “tosse”
- La variazione del punteggio totale e dei punteggi secondari al questionario SGRQ legato alla qualità della vita

Dallo studio è emerso che, a 24 settimane, nei pazienti trattati con pirfenidone:

- La variazione della FVC, misurata mediante spirometria ambulatoriale, era pari a 17,8 ml (rispetto a 113 ml nel gruppo placebo (differenza tra gruppi: 95,3 ml; IC95%=35,9-154,6; p=0,002)
- Le probabilità di andare incontro ad un declino di FVC >5% (OR=0,42; IC95% =0,25-0,69; p=0,001) o >10% (OR=0,44; IC95%=0,23-0,84; p=0,011) erano inferiori
- La variazione del punteggio DLCO era minore (-0,7% vs. -2,5%)
- La distanza percorsa al test 6MWD era maggiore
- Non vi erano differenze rispetto ai pazienti del gruppo placebo in relazione al sintomo “tosse”, alla dispnea e alla sopravvivenza libera da progressione di malattia

Risultati di safety incoraggianti

È stata riscontrata una sostanziale sovrapposibilità tra i due gruppi in studio: sono stati documentati 120 eventi avversi, legati al trattamento, in 120 pazienti (94%) su 127 pazienti trattati con pirfenidone e in 101 pazienti (81%) su 124 del gruppo placebo,

Eventi avversi seri legati alla terapia, invece, sono stati riferiti in 18 pazienti (14%) del gruppo pirfenidone e in 20 pazienti (16%) del gruppo placebo,

Tra gli eventi avversi più frequentemente documentati vi sono stati i disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale (60 vs. 32), la fatigue (16 vs. 12) e i rash cutanei (13 vs. 9).

I commenti allo studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato la novità dello studio, il primo trial controllato e randomizzato ad aver reclutato esclusivamente pazienti con ILD non classificabile, una condizione attualmente orfana di farmaci specifici approvati.

I risultati di questo studio, pertanto, sono importanti per il trattamento di questi pazienti, un quanto pirfenidone è risultato associato a benefici sulla funzione polmonare e la capacità all'esercizio rispetto al placebo dopo 24 settimane di trattamento. Ciò incoraggia l'implementazione di nuovi studi che studino l'impatto di questo farmaco anti-fibrotico in questa popolazione di pazienti nel lungo termine.

Lo studio, però, ha sollevato forti perplessità e interrogativi sul ricorso in prima battuta alla spirometria domiciliare per il disegno dei prossimi trial clinici: di qui la necessità di approfondire il tema dell'impiego di questa tecnica come misura di outcome primario.

Nicola Casella

Bibliografia

Maher TM, et al “Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial” *Lancet Resp Med* 2019; DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.

[Leggi](#)

Fibrosi polmonare idiopatica, OK sicurezza ed efficacia pamrevlumab, anticorpo monoclonale anti-CTGF, in fase 2

In meno di un decennio la ricerca scientifica ha modificato sostanzialmente la comprensione della patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e la sua gestione. Sul fronte della terapia, in particolare, ci sono stati progressi molto significativi in questo campo grazie anche agli studi randomizzati che hanno portato alla registrazione e immissione in commercio di due molecole importanti (pirfenidone e nintedanib).

Ma la ricerca farmacologica non conosce soste e le molecole candidabili alla registrazione per l'indicazione al trattamento della IPF non mancano e sono promettenti.

Una di queste è rappresentata da pamrevlumab, un anticorpo monoclonale interamente umano, sviluppato dalla biotech americana FibroGen. Il farmaco agisce inibendo il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), una proteina che stimola la deposizione di tessuto fibrotico, comune nella fibrosi cronica e nelle patologie proliferative caratterizzate da una cicatrizzazione persistente ed eccessiva che può condurre alla disfunzione dell'organo e alla sua insufficienza.

I risultati di uno studio di fase 2, presentato in occasione del congresso ERS di Madrid e contemporaneamente pubblicato sulla rivista **The Lancet Respiratory Medicine** hanno documentato la capacità di questo anticorpo anti-CTGF, somministrato endovena, di ridurre la perdita della funzione polmo-

nare in pazienti con IPF a 48 settimane, insieme ad un buon profilo di safety.

Se confermati in fase 3, questi risultati aprono interessanti prospettive di ampliamento delle opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento di questi pazienti.

Lo studio

PRAISE, questo il nome del trial presentato al congresso e pubblicato sulla prestigiosa rivista britannica, era uno studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, condotto in 39 centri medici dislocati in 7 Paesi (Australia, Bulgaria, Canada, India, Nuova Zelanda, Sud Africa e USA). I pazienti reclutati dovevano avere diagnosi posta di IPF e una percentuale predetta di FVC uguale o superiore al 55%.

La fine del processo di reclutamento ha portato ad includere nello studio 103 pazienti che rispondevano ai requisiti sopra indicati: questi sono stati randomizzati (secondo uno schema 1:1) al trattamento con pamrevlumab in infusione endovena (al dosaggio di 30 mg/kg) o a placebo a cadenza trisettimanale per 48 settimane (16 infusioni).

L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla variazione della percentuale predetta di FVC a 48 settimane. Un outcome di efficacia secondario chiave, oggetto di valutazio-

ne, è stato, invece, quello della progressione di malattia (definito come declino, rispetto al basale, della percentuale predetta di FVC >10% o dall'esito fatale) a 48 settimane.

Tutti i pazienti sottoposti a trattamento con pamrevlumab trattati con almeno una somministrazione del farmaco assegnato dalla randomizzazione sono stati analizzati per la safety.

Campione pazienti costituito, in prevalenza, da pazienti anziani di sesso maschile

Nel complesso, il 76% del campione di pazienti ha portato a termine il trattamento assegnato dalla randomizzazione. I pazienti avevano un'età media pari a 68 anni, erano in maggioranza di sesso maschile (74%) e l'83% era di etnia Caucasica. I due gruppi erano, sostanzialmente ben bilanciati, sia per quanto riguarda le caratteristiche demografiche sia per quelle cliniche, eccezion fatta per il sesso di appartenenza (il gruppo placebo presentava un numero di pazienti maschi relativamente superiore).

Pamrevlumab ha ridotto in modo significativo, rispetto al placebo, il declino della funzione polmonare e la progressione di malattia

Dalla lettura dei dati del trial è emerso come il trattamento con pamrevlumab abbia ridotto il declino della percentuale predetta di FVC del 60,3% a 48 settimane (variazione media rispetto al basale= -2,9% con pamrevlumab vs. -7,2% con placebo; differenza tra gruppi= 4,3% [IC95%= 0,4-8,3; p=0,033]. A 48 settimane, inoltre, la proporzione di pazienti con progressione di malattia era ridotta nel gruppo pamrevlumab rispetto al gruppo placebo (10% vs. 31,4%; p=0,013).

Dati di safety incoraggianti

Il trattamento con pamrevlumab è risultato ben tollerato, con un profilo di safety simile al placebo. Eventi avversi seri legati al trattamento sono stati documentati in 12 pazienti (24%) del gruppo trattato con l'anticorpo monoclonale anti-CTGF e in 8 pazienti (15%) del gruppo placebo (eventi di natura prevalentemente respiratoria), con tre pazienti del gruppo pamrevlumab e 7 del gruppo placebo che hanno interrotto il trattamento.

È emerso che i pazienti in trattamento con pamrevlumab erano più soggetti, rispetto a quelli del gruppo placebo, ad andare incontro a fatigue (20% vs. 8%), infezioni a carico del tratto urinario (20% vs. 8%) e a diarrea (16% vs. 8%).

I 3 decessi (6%) osservati nel gruppo pamrevlumab e i 6 decessi (11%) del gruppo placebo non sono stati considerati legati in nessun modo al trattamento in essere.

Il campione relativamente ridotto di pazienti e le differenze di genere tra i gruppi sono stati i principali limiti del trial ammessi dagli autori. Lo studio ha anche documentato un maggior numero di pazienti che hanno sospeso la terapia nel gruppo pamrevlumab rispetto all'altro gruppo, come pure di pazienti con malattia più severa. A tal proposito, i ricercatori hanno avanzato l'ipotesi che quanto sopra descritto abbia naturalmente ridotto la magnitudo dell'effetto del trattamento.

“I dati sulla mortalità ridotta nel gruppo pamrevlumab – nonostante la sovrapponibilità sostanziale tra gruppi in termini di genere, età e punteggi legati alla funzione polmonare (GAP) – sono incoraggianti – scrivono i ricercatori nelle conclusioni del lavoro –”.

“Ciò detto – aggiungono - in ragione della mancanza di un’analisi statistica pianificata per valutare la mortalità, tali risultati vanno interpretati con cautela”.

Infine, i pazienti del gruppo di intervento hanno mostrato punteggi numericamente più bassi dell’indice SGRQ (Saint George’s Respiratory Questionnaire for quality of life), indicativi di una migliore qualità di vita, per quanto non statisticamente significativi.

Nel complesso, dunque, sia la sintomatologia, sia i livelli di attività che i punteggi totali SGRQ hanno mostrato una tendenza al miglioramento nei pazienti trattati con pamrevlumab soprattutto nelle fasi finali dello studio, mentre una tendenza al peggioramento è stata rilevata nel gruppo placebo.

I commenti allo studio

Un invito alla prudenza e a rifuggire i facili entusiasmi è venuto dall’estensore dell’editoriale di accompagnamento al lavoro, pubblicato sullo stesso numero della rivista (2).

Pur riconoscendo il potenziale dello studio, l’estensore del commento ricorda come, nella ricerca farmacologica di nuove opzioni terapeutiche per l’IPF, dall’iniziale entusiasmo per le

nuove molecole proposte si sia spesso passati alla delusione per i risultati ottenuti nelle fasi più avanzate dei programmi di sviluppo clinico.

Se, però, aggiunge l’editorialista, i dati ottenuti da questo studio di fase 2 verranno confermati in fase 3, le implicazioni per la terapia sono molto interessanti e potrebbero aprire una nuova strada nel trattamento dell’IPF.

Lo sviluppo del programma di studi clinici per questo farmaco prevede il completamento dell’iter degli studi registrativi con il trial di fase 3 ZEPHYRUS, la cui conclusione è attesa nel 2023.

Nicola Casella

Bibliografia

Richeldi L, et al “Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial” *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.

[Leggi](#)

Wells A “Pamrevlumab in idiopathic pulmonary fibrosis” *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30339-X

[Leggi](#)



Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF): studio clinico di fase I mostra che il trattamento con BBT-877 è sicuro e abbassa i livelli di molecole fibrotiche nel sangue.

Il trattamento con BBT-877 per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è sicuro e ben tollerato da persone sane e riduce sensibilmente i livelli plasmatici di una molecola lipidica coinvolta nei processi di infiammazione.

È quanto emerge da uno studio di fase I, “BBT-877, a potent Autotaxin Inhibitor in Clinical Development to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” presentato al 29° congresso della European Respiratory Society tenutosi a Madrid dal 28 settembre al 2 ottobre.

Come funziona BBT-877

BBT-877 è una molecola, che si assume per os, inibitrice di autotaxina, enzima che è stato verificato aumentare nei polmoni dei pazienti con IPF e che gioca un ruolo fondamentale nella produzione di acido lisofosfatidico (LPA), un lipide coinvolto nella IPF. Bloccando l'autotaxina si ottiene quindi un rallentamento della patologia.

Lo studio, finanziato da Bridge Biotherapeutics, che produce BBT-877, ha valutato la farmacocinetica e la farmacodinamica di BBT-877 su 80 volontari sani.

Le dosi sperimentate di BBT-877

Sono state valutate dosi da 200 a 800 mg una volta al giorno in tre gruppi e dosi da 100 a 200 mg due volte al giorno in due gruppi, per due settimane.

Si è visto che sia il livello plasmatico di BBT-877, sia la sua massima concentrazione e la sua concentrazione in funzione del tempo sono aumentati in modo proporzionale alla dose.

La potenziale emivita è risultata approssimativamente pari a 12 ore per ogni dosaggio somministrato. I dati hanno mostrato che BBT-877 sopprime la produzione di LPA con maggiore efficacia agli alti dosaggi. I livelli plasmatici di LPA si sono ridotti di almeno l'80% in 24 con il dosaggio da 400 mg o più alto. Con le dosi da 100 o 200 mg due volte al giorno si è raggiunto un calo del 90%.

Come mostrato anche in precedenti studi, tutti i dosaggi sono stati ben tollerati e non ci sono stati effetti collaterali. Le valutazioni fatte non hanno riscontrato anomalie cliniche nell'elettrocardiogramma, test biochimici e sulle cellule sanguigne e analisi delle urine.

A gennaio 2019 la Food and Drug Administration ha attribuito alla molecola sperimentale la designazione di “farmaco orfano” sulla base dei dati ottenuti da uno studio sui roditori che ha suggerito come BBT-877 possa alleviare l’IPF.

I futuri sviluppi di BBT-877 e gli studi in arrivo

“Oltre ai dati non clinici ottenuti dagli studi murini, che hanno fornito una forte prova dell’efficacia di BBT-877, questo primo incoraggiante studio sull’uomo dimostra che BBT-877 è un candidato ben tollerato con un’eccellente farmacocinetica e farmacodinamica” ha affermato **Gwang-hee Lee**, vice presidente e capo delle ricerche traslazionali di Bridge.

A luglio 2019 Boehringer Ingelheim ha ottenuto la licenza da parte di Bridge per sviluppare BBT-877 oltre la fase I, aggiungendolo al portfolio dei farmaci candidati a trattare l’IPF.

“Non vediamo l’ora di fornire al più presto una nuova opzione di trattamento per i pazienti con IPF, continuando questo incoraggiante lavoro con Boehringer Ingelheim” ha affermato Lee.

Bridge Biotherapeutics sta inoltre conducendo uno studio sulla tossicità di BBT-877 per i dosaggi a lungo termine, che si concluderà nel 2020. Uno studio internazionale di fase II su BBT-877 sarà condotto a partire dalla metà del prossimo anno.

Angelo Piemontese

Bibliografia

Lee G et al. BBT-877, a Potent Autotaxin Inhibitor in Clinical Development to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ERS 2019; Poster PA1293



VARIE

Altri video da ERS

Apnee ostruttive del sonno, sondaggio: ne soffre un camionista italiano su due

Infezioni respiratorie: ne subiscono meno i bambini che hanno un microbiota sano

Esposizione al bisfenolo A in gravidanza legata a problemi respiratori e ridotta funzionalità polmonare nei figli

Le donne con sindrome dell'ovaio policistico sono più propense a sperimentare un maggior rischio di insufficienza respiratoria

Il futuro delle cure per la fibrosi cistica

Inquinamento ambientale legato a maggior rischio mortalità infantile e ridotta funzione polmonare in età pediatrica

Polmoniti, nuovo test, veloce ed economico, identifica i pazienti a rischio insufficienza respiratoria o sepsi



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR★
il Giornale online sui Farmaci

Altri video da ERS



Prof. Pier Luigi Paggiaro

Asma grave, le nuove prospettive di cura che si aprono con il dupilumab

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Giuseppe Cardillo

Mesotelioma pleurico maligno: le novità delle ultime linee guida europee

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof.ssa Maria Rosaria Bonsignore

Obesità, asma e apnee ostruttive del sonno? Come interagiscono tra loro?

 **GUARDA IL VIDEO**

Apnee ostruttive del sonno, sondaggio: ne soffre un camionista italiano su due

Circa il 50% dei camionisti italiani soffre di un problema respiratorio notturno, condizione che può causare improvvisi colpi di sonno quando sono alla guida. È quanto emerge da un sondaggio condotto su 905 autisti di camion effettuato dall'Associazione Apnoici Italiani Onlus lo scorso anno (1).

“Se i camionisti, ogni giorno, hanno la responsabilità di guidare mezzi pesanti alcune tonnellate, anche le compagnie di trasporti allora hanno l'obbligo civile e morale di assicurare che i loro dipendenti siano nelle migliori condizioni di sicurezza alla guida e non a rischio di addormentarsi per la cattiva qualità del sonno. È una norma in linea con la vigente legislazione europea che regola i rinnovi della patente per le persone che soffrono di apnee notturne” ha tuonato **Luca Roberti**, presidente dell'Associazione Apnoici Italiani Onlus al 29° European Respiratory Society International Congress in corso a Madrid, proprio per rendere obbligatorio per le compagnie di trasporti un test atto a valutare eventuali problemi respiratori del sonno.

Una buona qualità del sonno indispensabile per chi guida

Le apnee ostruttive del sonno (OSA, da Obstructive Sleep Apnoea) hanno luogo quando le parti molli della gola e del palato si rilassano e si stringono, ostruendo il passaggio dell'aria nelle vie aeree superiori, causando russamento e interruzioni del sonno, che a loro volta provocano un peggioramento della qualità della vita, facendo sentire le persone stanche e assonnate durante il giorno.

Da numerose ricerche è emerso che la privazione del sonno dovuto alle OSA può aumentare di 12 volte il rischio di fare un incidente stradale. Per questo motivo è stata emessa la direttiva UE 2014/85/EU, al fine di limitare gli incidenti dovuti a colpi di sonno e che prevede che chi soffre di OSA severe o moderate si deve sottoporre a una valutazione medica prima del rilascio o rinnovo della patente; e che quindi si deve astenere dal guidare finché non è stata formulata una diagnosi e, nel caso, intraprese azioni correttive per tenere sotto controllo il problema, come ad esempio la diminuzione dell'eccesso di peso corporeo, il principale fattore di rischio per le OSA.

Il sondaggio tra i camionisti italiani

Luca Roberti e colleghi hanno condotto uno studio sulla OSA dei camionisti nel 2018, basato su un sondaggio sulla salute dei guidatori richiesto da Federtrasporti. Tra marzo e dicembre 2018 sono stati intervistati i dipendenti di 50 aziende facenti parte di Federtrasporti, da pazienti volontari esperti, medici e infermieri. Non solo: a ciascun partecipante il sondaggio sono stati misurati peso e circonferenza addominale, nonché chiesto delle sue condizioni di salute (se, per esempio, soffre di diabete) e delle sue abitudini e stile di vita (se fumatore e quanto).

È stato quindi domandato se soffrissero di mancanza di respiro durante il sonno e se avessero apnee notturne; se russassero; se fosse capitato di svegliarsi per bisogno di urinare impellente; se fossero soddisfatti della loro qualità del sonno; se durante

il giorno (eccetto dopo pranzo) sentissero il bisogno di dormire; e infine se facevano uso di medicine contro l'ipertensione.

Camionisti e qualità del sonno: al di sotto della media nazionale

Ecco i dati ottenuti: dei 905 camionisti intervistati 887 erano uomini e 17 donne, con età variabile tra i 19 e 78 anni. È emerso che il 77% dei soggetti era sovrappeso od obeso, con un indice di massa corporea BMI superiore o uguale a 25kg/m^2 .

Per la precisione il 23% aveva BMI inferiore a 25, 43% un BMI compreso tra 25-30, 23% tra 30-35, 9% tra 35-40 e il 2% superiore a 40.

Circa il 10% dei soggetti (90 individui) hanno affermato che i loro partner si accorgono che spesso smettono di respirare durante il sonno; il 55% sono russatori abituali (508 camionisti); il 43% ha risposto affermativamente ad almeno due delle domande del questionario e quindi sono considerati a rischio di OSA (387 persone); il 17% aveva ipertensione e il 6% diabete.

Dei 508 russatori abituali, il 15% (78 individui) soffriva anche di OSA il che evidenzia che la percentuale di camionisti con OSA nell'intero gruppo è superiore a quel 10% che dichiarano di esserne consapevoli. Tra i russatori abituali, il 35% ha dichiarato di non essere soddisfatto della qualità del proprio sonno e il 21% di avere sonnolenza durante il giorno.

Sebbene non ci sia un legame tra OSA ed età, è emerso che il numero di russatori aumenta con l'avanzare di quest'ultima: 43% di russatori sono sotto i 35 anni, 53% tra 35 e 49 e 65% over 50.

“Il nostro studio osservazionale – commenta Roberti – ha mostrato che l'incidenza di OSA tra i camionisti è più alta di quella della popolazione generale. Ciò si deve anche a uno stile di



vita che li obbliga a stare seduti per ore e con poco tempo per fare attività fisica durante la giornata”.

Si stima infatti che l'incidenza di OSA nella popolazione sia compresa tra il 6 e il 17%, con dei picchi per particolari categorie di persona, quali gli obesi, gli anziani e alcune minoranze etniche.

“Le compagnie di trasporti dovrebbero rendere obbligatorio il ricorso ad esami medici per diagnosticare eventuali patologie legate a problemi respiratori del sonno e tenere in particolare considerazione il regime alimentare” ha concluso Roberti.

Lo studio è proseguito sul 5% di partecipanti: i ricercatori hanno investigato sul flusso respiratorio, livelli di ossigeno nel sangue da svegli, russamento e posizione durante il sonno tramite dispositivi indossati dai camionisti. I risultati sono stati utilizzati per validare l'accuratezza dei dati ottenuti dal questionario.

“Questo studio fornisce dati molto interessanti sulle problematiche respiratorie dei camionisti e mostra che l'incidenza

di OSA è molto più alto rispetto ad altre categorie di lavoratori - ha dichiarato la professoressa **Anita Simonds** Consultant in Respiratory and Sleep Medicine at Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Regno Unito, e Vice President of the European Respiratory Society” (2).

“L'OSA, tuttavia, è fortunatamente trattabile con la perdita di peso, l'astensione dal fumo e lo svolgimento di attività fisica moderata - tutte misure che posso aiutare a ridurre il rischio di incidenti automobilistici - mentre nei casi più gravi è necessario il ricorso a supporti alla respirazione, come le maschere ventilate”.

Angelo Piemontese

Bibliografia

- 1) Abstract no: PA2000, “Obstructive sleep apnoea screening the truck driver population”, by Luca Roberti et al; “Current perspectives in sleep-disordered breathing” poster discussion session, 8.30-10.30 hrs CEST, Monday 30 September, room 6D.
- 2) “Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review”, by Chamara V. Senaraatna. Sleep Medicine Reviews. August 2017, Volume 34, pages 70-81. doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002



Infezioni respiratorie: ne subiscono meno i bambini che hanno un microbiota sano

Come si può predire la vulnerabilità di un neonato subito dopo la nascita? Questa informazione è nascosta nei suoi batteri. O più precisamente nel modo con cui questi sono collegati, più o meno stabilmente, in varie parti del corpo.

Ai batteri del nostro organismo non piace stare da soli: si ammassano infatti in gruppi e formano comunità in diverse parti del corpo, come intestino, polmoni, naso e bocca.

Per la prima volta è stata mostrata la misura in cui questi batteri sono collegati l'un l'altro attraverso il corpo umano, il cosiddetto microbiota, e come queste reti di collegamenti sono associate alla vulnerabilità alle infezioni respiratorie nei neonati.

A darne notizia è **Melanie Clerc**, post dottorato al Centre for Inflammation Research di Edinburgo, durante il 29° congresso della European Respiratory Society in corso dal 28 settembre al 2 ottobre a Madrid.

“Nei bambini in cui le comunità di microbi sono ben collegate tra loro – spiega - si hanno meno infezioni respiratorie rispetto ai neonati che hanno legami più frammentati tra questi gruppi di batteri”.

Batteri che comunicano tra loro in diverse parti del corpo

“Sappiamo già che i batteri nell'intestino e nel tratto respiratorio sono indipendentemente associati con la vulnerabilità e severità delle infezioni respiratorie. Tuttavia, fino ad oggi,

le ricerche si erano focalizzate sul legame tra una particolare malattia e il legame con i microbi intestinali oppure con quelli del luogo dove si sviluppa l'infezione, come i polmoni. Il nostro gruppo, invece – continua la dr.ssa Clerc – è stato il primo a documentare l'entità del legame dei batteri fra loro in diversi siti e come una solida e ben strutturata rete di legami tra loro nella primissima età possa essere associata a una migliore salute del sistema respiratorio nel primo anno di vita”.

I ricercatori hanno raccolto campioni una settimana dopo la nascita e poi successivamente ai due, quattro e cinque mesi di vita dalla bocca, naso e intestino di 120 bambini sani appartenenti al programma olandese di studio prospettico MicobioUtrecht allo Spaarne Hospital. Sono state raccolte anche informazioni sullo stile di vita, sui fattori ambientali che possono influenzare malattie e sulle infezioni respiratorie sviluppate entro il primo anno di vita.

“Abbiamo analizzato i microbi presenti nell'intestino, bocca e naso in varie fasi temporali e quindi abbiamo impiegato un algoritmo matematico per elaborare i collegamenti che descrivono come questi microbi interagiscono nel tempo” spiega Clerc.

Più interazioni, meno infezioni

I ricercatori hanno così visto che, una settimana dopo la nascita, le reti di comunicazione dei microbi erano già ben definite in quei bambini che poi avrebbero sviluppato, al massimo, solo due infezioni (o nessuna) nel primo anno di vita. Tali reti erano composte da quattro grandi gruppi di batteri: tre nel

naso o bocca o intestino e un quarto che li collega. Grandezza, composizione e connettività di tali gruppi sono rimaste invariate in un anno.

“Invece le reti tra gruppi di microbi nei bambini che hanno sperimentato più infezioni si sono rivelate più fragili, piccole e meno strutturate, anche prima della comparsa dell’infezione”.

“Il nostro studio potrà essere di aiuto per implementare nuovi metodi per utilizzare queste connessioni tra batteri per prevenire le malattie respiratorie dell’infanzia e per capire come la vulnerabilità alle patologie sia collegata al modo in cui queste comunità di microbi maturano. Inoltre, alcuni interventi eseguiti appena prima o successivamente alla nascita, come taglio cesareo o trattamento con antibiotici, possono avere un impatto superiore rispetto alle attese proprio in ragione dell’effetto che possono avere su questi gruppi di batteri sparsi nel corpo ma collegati fra loro”.

Tobias Welte dell’Hannover University in Germania e President of the European Respiratory Society ha dichiarato: “Lo studio fornisce dati interessanti che mostrano come la valutazione che si può eseguire sulle reti che collegano i gruppi di microbi possa essere usata per identificare i bambini che saranno poi più vulnerabili alle infezioni”.

Angelo Piemontese

Bibliografia

Clerc M et al. Maturation of microbial networks across body sites is associated with susceptibility to childhood respiratory infections. ERS 2019; Poster PA4996



Esposizione al bisfenolo A in gravidanza legata a problemi respiratori e ridotta funzionalità polmonare nei figli

Secondo una ricerca presentata al 29° congresso della European Respiratory Society, le donne incinte esposte ad alti livelli di bisfenolo A (BPA), un composto chimico presente in molti oggetti di uso comune, hanno una più elevata probabilità di partorire figli che soffriranno di dispnea e con una minore funzionalità polmonare.

Già precedenti ricerche avevano correlato interferenze nel sistema endocrino con l'esposizione a BPA, sostanza che si trova quasi ovunque, dai contenitori di alimenti alle lattine, bottiglie di plastica, giocattoli e anche in alcuni tipi di carta.

Lo studio, condotto dalla ricercatrice **Alicia Abellan** del Barcelona Institute for Global Health ha valutato l'esposizione a vari tipi di fenoli delle donne incinte, mostrando una concentrazione nelle loro urine soprattutto di bisfenolo A. Si è inoltre visto che i loro figli sono più propensi a sviluppare problemi di respirazione e una minore capacità polmonare.

I “disturbatori” del sistema endocrino

“I fenoli sono già conosciuti come interferenti endocrini, in quanto interagiscono con la produzione ormonale e possono quindi alterare alcune funzioni primarie del nostro organismo, incluso l'apparato respiratorio e il sistema immunitario” spiega la Abellan.

“I feti nell'utero sono infatti particolarmente vulnerabili a questi composti poiché non è ancora del tutto sviluppata la capacità di eliminare sostanze tossiche, così come l'apparato respiratorio e il sistema immunitario”.

Lo studio ha visto coinvolte 2865 coppie di madri e figli, ai quale è stata misurata la capacità polmonare in un lasso di tempo tra i 6 e i 10 anni, nonché sottoposto un questionario per capire se soffrissero di dispnee o asma. Alle madri invece è stato misurata la concentrazione di fenoli nelle urine durante la gravidanza.

BPA e problemi respiratori nei neonati, c'è un legame

Nel 79% delle madri è stata riscontrata una quantità misurabile di BPA nelle urine, mentre per altri bisfenoli, come S ed F, la percentuale è stata molto ridotta.

I ricercatori hanno quindi scoperto che nelle donne con alti livelli di BPA il rischio di avere figli con problemi respiratori aumenta del 13%. Nello specifico è stato misurato che livelli doppi di BPA portano a una diminuzione della capacità polmonare nella prole di 5 millilitri.

I risultati sono corroborati dal fatto che i dati sono stati raccolti da otto differenti coorti europee, tuttavia un potenziale punto debole dello studio potrebbe essere la rilevazione di BPA nelle urine, effettuato solo una o due volte per ogni donna, il che dava un'istantanea dei livelli di bisfenolo in quel momento non un andamento in funzione del tempo.

Il futuro dei bambini con funzionalità compromessa

“La nostra ricerca non dice che cosa precisamente lega le due cose, ma precedenti studi sugli animali hanno mostrato che l'esposizione a BPA in gravidanza porta a un arresto dello sviluppo polmonare e impatta sul sistema immunitario. Si sospetta che questo composto chimico interagisca con i segnali che regolano il rilascio di ormoni nel neonato” dice Abellan.

“Al momento non ci sono però normative che indicano una soglia di sicurezza per l'esposizione a BPA, anche se recentemente la UE ha classificato i bisfenoli nella lista dei composti chimici molto preoccupanti”.

Abella e colleghi continueranno a studiare l'influenza di altri bisfenoli sui nascituri, così come il collegamento tra esposizione a BPA ed altre malattie respiratorie.

“La ricerca ha mostrato come l'esposizione a BPA in utero possa portare a piccole ma misurabili differenze nella capacità polmonare” ha affermato la professoressa **Daiana Stolz**, della University Hospital Basel, in Svizzera, e Chair of the European Respiratory Society Education Council.

“I medici e i clinici dovrebbero essere consapevoli del ruolo che questi diffusissimi composti clinici possono giocare nelle primissime fasi di sviluppo del bambino e l'impatto che ciò può avere sulla popolazione una volta che sono diventati adulti, proprio perché sappiamo già che problemi respiratori nell'infanzia poi portano a malattie croniche, come per esempio la BCPO, in età adulta”.

Angelo Piemontese

Bibliografia

Abellan A et al. Prenatal exposure to phenols and lung function, wheeze, and asthma in school-age children from 8 European birth cohorts; ERS 2019; abstract n. 0A4969



Le donne con sindrome dell'ovaio policistico sono più propense a sperimentare un maggior rischio di insufficienza respiratoria

Un nuovo studio, presentato al 29° congresso della European Respiratory Society in corso dal 28 settembre al 2 ottobre a Madrid, suggerisce che la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) può essere responsabile di una ridotta capacità polmonare in alcune donne, che può portare a sua volta a difficoltà e problemi respiratori.

La PCOS interferisce con la funzionalità ovarica a causa di uno squilibrio ormonale e può provocare ciclo irregolare, infertilità e una miriade di altri sintomi. Si stima che colpisca una donna su sei e ha una predisposizione familiare.

Malattie respiratorie: non solo uomini e fumatori

La ricerca è stata presentata dalla dottoressa **Diana van der Plaats**, del National Heart and Lung Institute, Imperial College di Londra. “Si tende a pensare “ ha detto, che “le malattie polmonari come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BCPO) siano molto più comuni negli uomini e nei fumatori, sebbene una nutrita parte dei malati di BCPO non abbia mai fumato. Negli ultimi tempi si è assistito ad un incremento delle malattie polmonari e della loro mortalità nelle donne: noi abbiamo voluto scoprire perché”.

“Il nostro lavoro fa parte di uno studio molto più ampio sui fattori ormonale e sulla salute dei polmoni nelle donne; dato che

la PCOS è un disturbo molto comune è importante investigare che ruolo abbia sullo stato di salute dei polmoni”.

Funzionalità polmonare e varianti genetiche: c'è un legame

Per scoprire se la PCOS porta a una diminuzione della funzionalità polmonare i ricercatori hanno analizzato, con una tecnica chiamata randomizzazione mendeliana, i dati di 182.619 donne provenienti dal progetto Biobank inglese e dati provenienti da studi genetici in tutto il mondo e precedentemente pubblicati.

La funzionalità polmonare è stata misurata tramite spirometria. I ricercatori hanno dunque utilizzato le varianti genetiche associate alla PCOS per investigare se quest'ultima potesse portare a problemi respiratori rilevabili dal test spirometrico.

La probabilità di avere una ridotta capacità polmonare è risultata essere del 10% maggiore nelle donne con PCOS. Le persone con ridotta capacità polmonare sono più a rischio di soffrire di malattie cardiovascolari e hanno un tasso di mortalità per tutte le cause più alto della norma, anche se non è stata diagnosticata loro alcuna malattia respiratoria.

“Abbiamo usato le varianti genetiche perché queste ultime sono fissate già in fase di concepimento e non cambiano col

tempo e ciò ha significato poter analizzare la relazione causale tra PCOS e funzionalità polmonare, mostrandoci che la prima può inficiare la seconda”.

“È emerso che le donne con PCOS mostrano un incremento, sia pur piccolo, della compromissione della funzionalità polmonare che, a sua volta provoca difficoltà respiratorie, con inadeguato scambio di ossigeno e anidride carbonica nel sangue”.

PCOS: non colpisce soltanto gli organi riproduttivi

“Questa ricerca ha messo in evidenza come la PCOS possa interessare varie parti del corpo femminile e non solo l'apparato riproduttivo e i suoi organi. Sono necessarie altre ricerche per capire come PCOS e capacità polmonare siano collegati”.

La correlazione, secondo gli autori, si può collegare a sua volta con i livelli di insulina nel sangue e con il diabete. Infatti, le donne con PCOS sono più propense a sviluppare il diabete e quest'ultimo a sua volta è collegato a una bassa funzionalità polmonare.

I prossimi passi del team della dottoressa Van sono in direzione dell'uso della stessa metodologia per investigare gli effetti di svariati ormoni sulla funzionalità polmonare.

Angelo Piemontese

Bibliografia

- 1) Abstract no: PA5390, “Polycystic ovary syndrome and lung function: a Mendelian randomization study”, by Diana van der Plaats et al; “Poster discussion: genes and environment” session, 10:45 hrs CEST, Wednesday 2 October, room 6B.



Il futuro delle cure per la fibrosi cistica

I progressi nel trattamento della fibrosi cistica (FC) hanno consentito a molte persone di sopravvivere fino all'età adulta. Adesso la domanda che assilla i medici è come far loro mantenere un'assistenza permanente di alta qualità.

La risposta arriva da un report della commissione del **Lancet Respiratory Medicine**. "L'idea era di indirizzare l'intero costo economico dell'assistenza e delle cure nei prossimi trent'anni" ha detto il dottor **Scott Bell**, membro della commissione e medico presso The Prince Charles Hospital di Brisbane, Australia, nel corso di una presentazione tenuta a Madrid al 29° congresso dell'European Respiratory Society.

Il report, "Il futuro della cura alla fibrosi cistica: una prospettiva globale", contiene diversi messaggi chiave: "attraverso l'analisi dei dati raccolti sinora e di quelli emergenti vogliamo valutare il cambiamento dell'epidemiologia della FC; le future sfide dell'assistenza clinica nei vari Paesi e globalmente; le nuove terapie e il coinvolgimento dei pazienti" ha spiegato Bell.

Le mutazioni contano

La FC è provocata da un difetto nel gene CFTR e la sua incidenza è diminuita sia negli Stati Uniti (9,79 ogni centomila abitanti) e in Europa (7,37). Ciò è dovuto in parte ai nuovi strumenti diagnostici, come il nuovo tipo di screening adottato negli Usa dal 1997.

Tuttavia la malattia è molto eterogenea ed la sua diffusione è affetta da molti fattori, incluse le migrazioni, il tasso di natalità specifico per etnia e la qualità con cui i dati vengono raccolti.

"Le tecniche di diagnosi molecolare genetica hanno permesso di individuare la FC al di fuori dell'Unione Europea e in individui non tipici per questa malattia" ha spiegato Milan Macek, medico alla Charles University di Praga e coautore del report.

Migliorare la comprensione tra il genotipo CFTR e il fenotipo per le mutazioni meno diffuse è uno degli obiettivi di domani. "Le mutazioni contano, perché sono quelle che portano alla cura" ha detto Macek.

I modulatori CFTR e le terapie associate

Lo sviluppo dei modulatori CFTR, che funzionano correggendo la mutazione genetica che causa la CF, significa che molte più persone raggiungono l'età adulta, spiega Marcus Mall, del Berlin Institute of Health in Germania.

Ad agosto 2019 la FDA ha approvato una nuova applicazione farmacologica per VX-445, una tripla combinazione di elexacaftor più tezacaftor/ivacaftor, che ha mostrato la sua efficacia nel migliorare la funzione polmonare fino al 90% dei pazienti. Tuttavia le malattie respiratorie e la bronchiectasia rimangono i principali casi di morbosità e mortalità e i modulatori CFTR hanno un bassissimo impatto su queste due condizioni.

"Il messaggio è chiaro: l'alta efficienza dei modulatori CFTR non risolve però tutti gli aspetti di un circolo vizioso" afferma James Chalmers, della University of Dundee in Inghilterra.

Queste terapie possono, se iniziate precocemente, prevenire danni irreversibili alle vie aeree e rallentare la progressione della malattia sia negli adulti sia nei bambini, sebbene gli ef-

fetti a lungo termine e la sicurezza di questi trattamenti devono ancora essere studiati a fondo.

“Indubbiamente c'è la possibilità, mai avuta in precedenza, di trattare i pazienti con farmaci che ripristinano le funzioni dei geni mutati CTFR in tutti gli organi. Questo modo di procedere dà un forte razionale all'uso di tali farmaci come nuova colonna portante dello standard di cura per i genotipi che rispondono al trattamento”.

Tuttavia, l'alto costo collegato allo sviluppo di questi farmaci complica le cose. Infatti, anche nei Paesi più sviluppati, queste nuove terapie sono troppo care e inaccessibili per molti pazienti e a causa di ciò si sono avute proteste in Canada e in altre parti del mondo.

“C'è l'urgente bisogno di trovare una soluzione per evitare conseguenze indesiderate alla non rimborsabilità dei farmaci, che potrebbe portare alla produzione di medicinali contraffatti nei Paesi dove i farmaci non vengono rimborsati”.

La continuità dell'assistenza

Susan Madge, del Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust di Londra, dice che “mentre i medici aspettano lo sviluppo dei modulatori di CFTR, i pazienti aspettano un incremento dell'aspettativa di vita”.

Team multidisciplinari saranno essenziali per garantire continuità nei trattamenti, ma altri aspetti dell'assistenza, come garantire la salute mentale, dovranno altresì essere resi disponibili.

Un altro problema risiede nel fatto che i medici potrebbero aver bisogno di rimodulare il regime di antibiotici per evitarne la resistenza, e inoltre dovranno monitorare e trattare altre comorbidità come l'obesità, cancro intestinale o diabete.

Nel trattamento a lungo termine, dice sempre Madge, dovranno considerare la stratificazione dei pazienti per gravità della malattia, per tenere conto della eterogeneità dei mutamenti genetici.

“In moltissimi luoghi un po' in tutto il mondo, c'è carenza con la disponibilità all'assistenza e questa sarà la vera sfida crescente per il futuro”.

Una malattia globale

La FC è meno comune nei Paesi sviluppati e questo può portare a una mancanza di centri specialistici o di team multidisciplinari, sostiene Hector Gutierrez, della University of Alabama di Birmingham.

Bisogna quindi accettare il fatto che la terapia con i modulatori potrebbe non essere disponibile per tutti i pazienti proprio in questi Paesi.

E complessivamente c'è una scarsità di comunicazione globale, che ritarda lo sviluppo e la condivisione di nuove infrastrutture per la cura della FC. Secondo Gutierrez bisognerebbe quindi migliorare le partnership tra stati, in modo che quelli con adeguate strutture per la cura della FC possano insegnare a quelli sprovvisti.

“Ci deve essere una formazione continua, per esempio noi abbiamo collaborazione con i network per la cura di FC negli Stati Uniti, Canada e Europa, ma bisogna che loro sviluppino una maggiore collaborazione tra loro”.

Angelo Piemontese

Bibliografia

Bell S, et al “The future of cystic fibrosis care: a global perspective” Lancet Respir Med 2019; DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

Inquinamento ambientale legato a maggior rischio mortalità infantile e ridotta funzione polmonare in età pediatrica

Sono stati presentati, nel corso dell'edizione 2019 del congresso ERS (European Respiratory Society), aperti ieri a Madrid, due nuovi studi che hanno ribadito l'allarme sui rischi dell'inquinamento ambientale in termini di aumento della mortalità infantile e della riduzione della funzione polmonare in età pediatrica (1,2).

Primo studio

Nel primo di questi due studi (1), è stato dimostrato che tre agenti inquinanti, NO₂, PM₁₀ and SO₂, sono legati, sia individualmente che insieme, ad un innalzamento del rischio di mortalità del 20-50% nei bambini residenti in aree soggette ad inquinamento ambientale rispetto a quelli nati e residenti in aree più salubri.

A tal proposito, la dr.ssa **Sarah Kotecha**, associato di ricerca presso la Cardiff University School of Medicine, nel Regno Unito, ha dichiarato: "Abbiamo dimostrato che NO₂, PM₁₀ and SO₂ sono legati, a vario grado, alla mortalità infantile per tutte le cause, nonché a quella neonatale e post-neonatale. Tale osservazione riveste particolare importanza in quanto gli agenti inquinanti ambientali sono prodotti e derivano da fonti differenti: infatti, mentre NO₂ e PM₁₀ sono prodotti in modo predominante dal traffico veicolare, mentre SO₂ è il prodotto prevalente di attività industriali, come la combustione di sostanze fossili, legata alla produzione di energia, e l'estrazione di metalli.

Entrando nei dettagli dello studio, i ricercatori hanno analizzato i dati relativi a 7.984.366 nascite e decessi, registrati in Inghilterra e nel Galles tra il 2001 e il 2012, provenienti dall'ente di statistiche nazionali del Regno Unito. Il territorio è stato diviso in 35.000 microaree, omogenee per popolazione (1,500 residenti o 650 nuclei familiari). A questo punto, hanno preso in considerazione i dati annuali di inquinamento ambientale di queste microaree e calcolato l'esposizione annuale agli agenti inquinanti prima di legare l'esposizione a questi agenti alla mortalità annuale per ciascuna microarea.

In questo modo hanno ottenuto informazioni sull'inquinamento medio annuale in Inghilterra e nel Galles tra il 2001 e il 2012 dall'ente governativo britannico preposto.

Lo studio ha documentato un incremento del 20-40% del rischio di morti infantili (da zero ad un anno) per tutte le cause nelle zone a tasso elevato di inquinamento ambientale rispetto alle aree meno inquinate, del 20-40% per le morti neonatali e del 30-50% quelle post-neonatali (da 28 giorni ad un anno).

Dopo aggiustamento dei dati per la presenza di alcuni fattori confondenti, come il peso alla nascita, l'età materna, il sesso di appartenenza e l'esser stati generati dopo parto multiplo, si è osservata una leggera riduzione del rischio: quello di morte infantile è aumentato del 7% per NO₂, 4% per PM₁₀ e 19% per SO₂;

il rischio di morte neonatale, invece, è aumentato del 21% per SO₂, ma non in modo significativo per NO₂ e PM₁₀, mentre il rischio di morte post-neonatale è aumentato dell'11%, 12% e 15% per NO₂, PM₁₀ e SO₂, rispettivamente.

La dr.ssa Kotecha ha spiegato la ragione per la quale SO₂ si associa ad incremento del rischio di morte neonatale, mentre questo non avviene con gli altri due agenti inquinanti per la presenza di meccanismi biologici differenti: "Un probabile meccanismo coinvolto potrebbe essere il trasferimento materno-fetale di SO₂, attraverso la placenta della madre".

In conclusione, "...i risultati dello studio confermano che, nonostante i progressi fin qui ottenuti, resta ancora oggi irrisolto il problema della riduzione dell'inquinamento, al fine di ridurre il numero di morti infantili. Al contempo, attraverso una migliorata comprensione dei meccanismi attraverso i quali l'inquinamento influenza la mortalità infantile, potremmo essere in grado di allestire terapie a bersaglio appropriate o altri interventi simili, in base al tasso di esposizione ad agenti inquinanti differenti".

Secondo studio

Il secondo studio presentato oggi al congresso, presentato dalla prof.ssa **Anna Hansell**, docente di Epidemiologia e Direttrice del Centro di Salute e di Sostenibilità Ambientale all'Università di Leicester, UK, ha dimostrato come l'esposizione all'inquinamento ambientale atmosferico da traffico veicolare nel corso del primo trimestre di gravidanza e nei primi anni di vita si associ a piccole, ma significative, riduzioni della funzione polmonare del bambino all'età di 8 anni.

Lo studio presentato al Congresso, noto con l'acronimo ALSPAC (The UK Avon Longitudinal Study of Parents and Children), è quello finora di maggiori dimensioni numeriche ad

aver studiato l'impatto di PM₁₀ da fonti differenti di inquinamento, compreso il traffico veicolare urbano, sullo sviluppo e la crescita polmonare, e ad avere analizzato questo aspetto per ciascun trimestre di gravidanza come pure durante la prima infanzia e l'età scolastica.

Entrando nei dettagli, i ricercatori hanno calcolato l'esposizione al PM₁₀ in 13.963 bambini per ciascun trimestre di gravidanza e all'età di 0-6 mesi, 7-12 mesi e, poi, a cadenza annuale fino all'età di 15 anni. Poi hanno misurato la FEV1 e la FVC all'età di 8 e di 15 anni. L'analisi è stata effettuata sulla base dei dati disponibili tra il 1990 e il 2008, e i risultati sono stati aggiustati in base all'età, al sesso di appartenenza e alla statura.

Il valore medio di PM₁₀ derivato dal traffico veicolare al quale erano esposti i bambini oggetto dell'analisi è risultato pari a 1 mcg/m³ ma l'esposizione variava da zero a 8 mcg/m³ a seconda del periodo considerato.

A ciascun incremento unitario in mcg/m³ di esposizione a PM₁₀, a causa del traffico veicolare durante il primo trimestre di gravidanza, si associava una riduzione dello 0,8% della funzione polmonare (riduzione del FEV1 e FVC pari, rispettivamente, a 14 e a 16 ml, a partire dall'età di 8 anni.

I ricercatori hanno documentato associazioni simili per l'esposizione a PM₁₀ veicolare anche nel corso del secondo e del terzo trimestre di gravidanza, durante l'intero periodo di gestazione e fino all'età di 8 anni. Da ultimo, l'esposizione al PM₁₀ da tutte le fonti durante il terzo trimestre di gravidanza è risultato associato, in modo significativo, ad una ridotta funzione polmonare.

I risultati di ALSPAC hanno mostrato che "l'esposizione al PM₁₀ di derivazione veicolare nei primi anni di vita si associa, in modo allarmante, ad una ridotta funzione polmonare nei

bambini di 8 anni – ha dichiarato la prof.ssa Hansell -. Tali associazioni sono risultate più stringenti nel sesso maschile, nei bambini nati da madri con basso livello di istruzione o fumatrici in gravidanza”.

“Tali risultati – continua Hansell – suggeriscono come l’inquinamento ambientale atmosferico in gravidanza e nei primi anni di vita del bambino abbia un impatto rilevante sulla funzione polmonare non solo nella prima infanzia, ma anche sullo sviluppo e la salute a lungo termine del bambino”,

Non sono state documentate, al contrario, associazioni simili tra l’inquinamento da traffico e la funzione polmonare negli adolescenti di 15 anni.

A tal riguardo...”è probabile che ciò dipenda dal fatto che i livelli degli agenti inquinanti atmosferici, in particolare le emissioni diesel, si stavano gradualmente riducendo al tempo della nostra analisi della funzione polmonare. Inoltre, è anche possibile che l’effetto dell’inquinamento ambientale atmosferico sia piccolo e che la crescita del polmone sia in grado di contrapporsi efficacemente agli eventi avversi osservati durante l’adolescenza – ha dichiarato la prof.ssa Hansell”.

Nel commentare il perchè l’inquinamento veicolare possa influenzare la funzione polmonare nell’infanzia e durante la

gravidanza, i ricercatori hanno avanzato un possibile spiegazione, fondata sulla capacità delle particelle inquinanti di attraversare la placenta e disturbare lo sviluppo della crescita dei polmoni nel feto attraverso induzione di stress ossidativo.

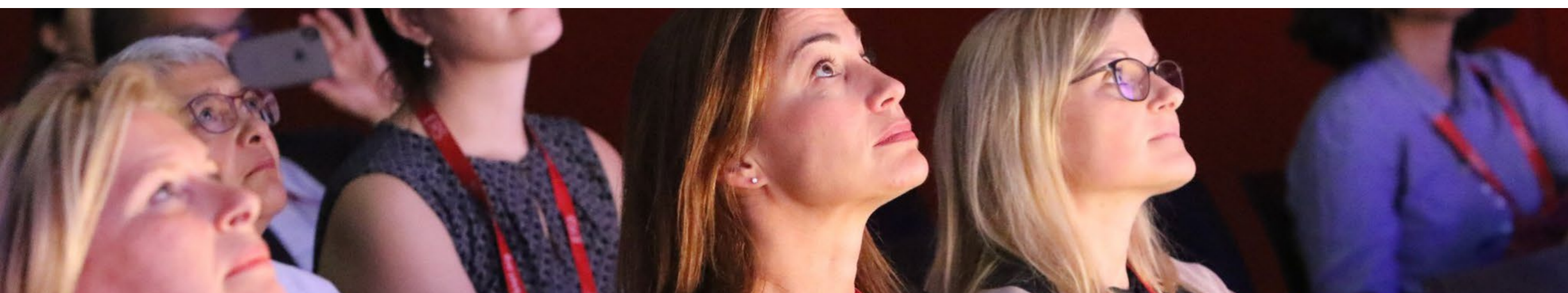
Un altro meccanismo invocato presuppone che l’esposizione prenatale a queste particelle inquinanti sia in grado di indurre variazioni epigenetiche.

In conclusione “..è davvero importante dare priorità assoluta alla riduzione dei livelli di inquinamento ambientale per migliorare la salute respiratoria – ha dichiarato la prof.ssa Hansell -. La salute polmonare rappresenta, infatti, un marker di salute generale ed è associata ad altre malattie croniche”.

Nicola Casella

Bibliografia

- [1] Abstract no: PA297, “Effects of air pollution on all cause neonatal and post-neonatal mortality: population based study”, by Sarah Kotecha et al; Poster discussion session: “Aetiology and management of childhood respiratory infections, primary ciliary dyskinesia and asthma”, 08.30-10.30 hrs CEST, Sunday 29 September, room 6A.
- [2] Abstract no: OA482, “Prenatal, early-life and childhood exposure to air pollution and lung function in the UK Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) cohort”, by Anna Hansell et al; oral session: “Air pollution: from early life, the home environment to going underground”, 10.45-12.45 hrs CEST, Sunday 29 September, room N103.



Polmoniti, nuovo test, veloce ed economico, identifica i pazienti a rischio insufficienza respiratoria o sepsi

Uno studio iberico, presentato nel corso del congresso annuale dell'European Respiratory Society, ha identificato alcuni frammenti specifici di materiale genetico che sembrano avere un ruolo nello sviluppo di insufficienza respiratoria e sepsi in pazienti affetti da polmonite.

Nel presentare i risultati al congresso, il dr. **Francisco Sanz** (professore associato all'Università di Valencia, Spagna) ha dichiarato che tale scoperta potrebbe rendere possibile un rapido screening di questi marker biologici utile ai clinici, in concomitanza con l'ospedalizzazione di un paziente per polmonite, in quanto in grado di predire le possibili complicanze e fornire un supporto e un monitoraggio più intensivo.

Razionale e disegno dello studio

“La polmonite è un'infezione del tessuto polmonare sostenuta da virus e batteri, Le complicanze peggiori sono rappresentate dallo sviluppo di insufficienza respiratoria e di sepsi – ricorda il Dr. Sanz durante la presentazione dello studio -. Esistono alcune piccole molecole, chiamate microRNA, che sono frammenti di materiale genetico che regolano il comportamento dei geni, e noi abbiamo dimostrato l'esistenza di microRNA specifici per ciascuna delle due complicanze summenzionate – insufficienza respiratoria o sepsi”.

Lo studio, osservazionale e prospettico, si è proposto l'obiettivo di studiare le correlazioni esistenti e il valore predittivo di profili di microRNA relativamente alla sepsi e all'insufficienza respiratoria ipossemica (AHRF:PaO₂/FiO₂<250).

A tal scopo, sono stati analizzati i dati clinici e i campioni ematici di 169 pazienti con polmonite comunitaria. I pazienti considerati per l'analisi avevano un'età media di 66,9 anni (IQR:55-78 anni) e presentavano, tra le comorbilità più frequenti, diabete (29%), Bpco (28,4%), aritmie (13,6%) e malattie cerebrovascolari (8,9%). Novantasette pazienti (57,4%) erano affetti da polmonite comunitaria severa (PSI IV-V).

I ricercatori hanno fatto ricorso ad una tecnica di amplificazione di acidi nucleici (PCR), normalmente utilizzata per fare copie di piccole sezioni di DNA, al fine di identificare i microRNA dei pazienti ospedalizzati.

Risultati principali

Dallo studio è emerso che 3 microRNA già noti per il loro coinvolgimento nei processi infiammatori polmonari e sistemici erano altrettanto efficaci nel predire sepsi o insufficienza respiratoria, Su 169 pazienti, 109 (pari al 64,5%) hanno sviluppato complicanze, con il 25,4% colpito da insufficienza respiratoria e il 13,6% da sepsi severa,

Nello specifico, è stato osservato che il microRNA 223 era un buon predittore dell'insorgenza di sepsi (78% di accuratezza), il microRNA 574 lo era per l'insorgenza di insufficienza respiratoria (77% di accuratezza), mentre il microRNA 182 era capace di predire efficacemente entrambe le condizioni (83% e 76%, rispettivamente).

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, il dr Sanz ha voluto sottolineare come “lo studio abbia migliorato la comprensione sui cambiamenti e i processi che hanno luogo nell'organismo in risposta alla polmonite attraverso l'identificazione di questi microRNA che determinano, in modo specifico, alcune complicanze, come la sepsi e l'insufficienza respiratoria”.

“Ciò – continua Sanz – ha implicazioni per la prognosi. Il ricorso a questi biomarker dovrebbe avvenire in concomitanza con l'ospedalizzazione dei pazienti, al fine di anticipare la predizione delle complicanze a cui vanno incontro. Una volta ac-

certato che il paziente presenta un determinato profilo di microRNA, è possibile pensare ad un supporto più intensivo dei pazienti. Il test è di veloce esecuzione (i tempi stimati vanno da una a 3 ore), non è costoso e, last but not least, può essere eseguito con le tecniche attualmente in uso nella maggior parte degli ospedali”.

“Lo studio – conclude Sanz – è stato condotto in ambiente ospedaliero ma potrebbe rivelarsi utile anche nei pazienti dimessi. Inoltre, in ragione del range di età considerato, potrebbe trovare applicazione in tutte le fasce d'età, eccezion fatta per quella pediatrica”.

Nicola Casella

Bibliografia

[1] Abstract no: PA5449, “Circulating microRNAs can identify endotypes of community-acquired pneumonia”, by Francisco Sanz Herrero et al; “Mechanisms underlying respiratory infection” poster discussion session, 10.45-12.45 hrs CEST, Wednesday 2 October, room 7B.



Value through
innovation

*Migliorare la vita delle
persone e degli animali
è il nostro obiettivo.*

Azienda a proprietà familiare fondata nel 1885

Boehringer Ingelheim è una delle prime 20 aziende
farmaceutiche al mondo.

I suoi circa 50.000 collaboratori ogni giorno creano valore,
attraverso l'innovazione nelle sue tre aree di business:
farmaci per uso umano, salute animale e prodotti
biofarmaceutici. Nel nostro ruolo di partner del paziente ci
concentriamo su ricerca e sviluppo di nuovi farmaci e terapie
innovative che possano migliorare ed allungare la vita dei
pazienti.



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

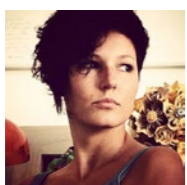
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO REALIZZATO LO SPECIALE



Nicola Casella

Medical writing, video

e coordinamento editoriale



Angelo Piemontese

Medical writing

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT