

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS

Milano, 9-13 settembre 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



162 PAGINE
36 ARTICOLI
21 INTERVISTE



WELCOME

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY
ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2017
MILAN, Italy, 9-13 september



VIALE
LODOVICO SCARAMPO

LINEE GUIDA

- Come gestire le riacutizzazioni della Bpco secondo le nuove linee guida ERS/ACT
- Gestione della polmonite da ventilazione assistita (VAP) e acquisita in ospedale (HAP): le nuove linee guida internazionali



Come gestire le riacutizzazioni della Bpco secondo le nuove linee guida ERS/ACT

A Milano, durante il recente congresso annuale dell'European Respiratory Society (ERS) sono state presentate le recenti linee guida interamente dedicate al trattamento delle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO). Il documento, pubblicato sull' "European Respiratory Journal" e redatto da una task force multidisciplinare costituita da esperti dell'ERS e dell'American Thoracic Society (ATS), fornisce – tra i temi più rilevanti – nuovi consigli per la gestione dei pazienti ambulatoriali e per l'avvio della riabilitazione polmonare durante o dopo un'esacerbazione della malattia.

La BPCO, che secondo le previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) diventerà la terza causa di morte in tutto il mondo entro il 2030 – ricordano gli estensori – è, come noto, una condizione a lungo termine che provoca infiammazione nei polmoni con danno tissutale e restringimento delle vie aeree, rendendo difficile la respirazione.

Ampliamento dei contenuti rispetto alla versione precedente

Le linee guida precedenti erano basate su prove raccolte principalmente da pazienti ricoverati per gravi riacutizzazioni. Il nuovo documento, invece, copre anche aspetti quali la terapia antibiotica e corticosteroidica in pazienti ambulatoriali che presentano esacerbazioni di grado lieve e moderato.

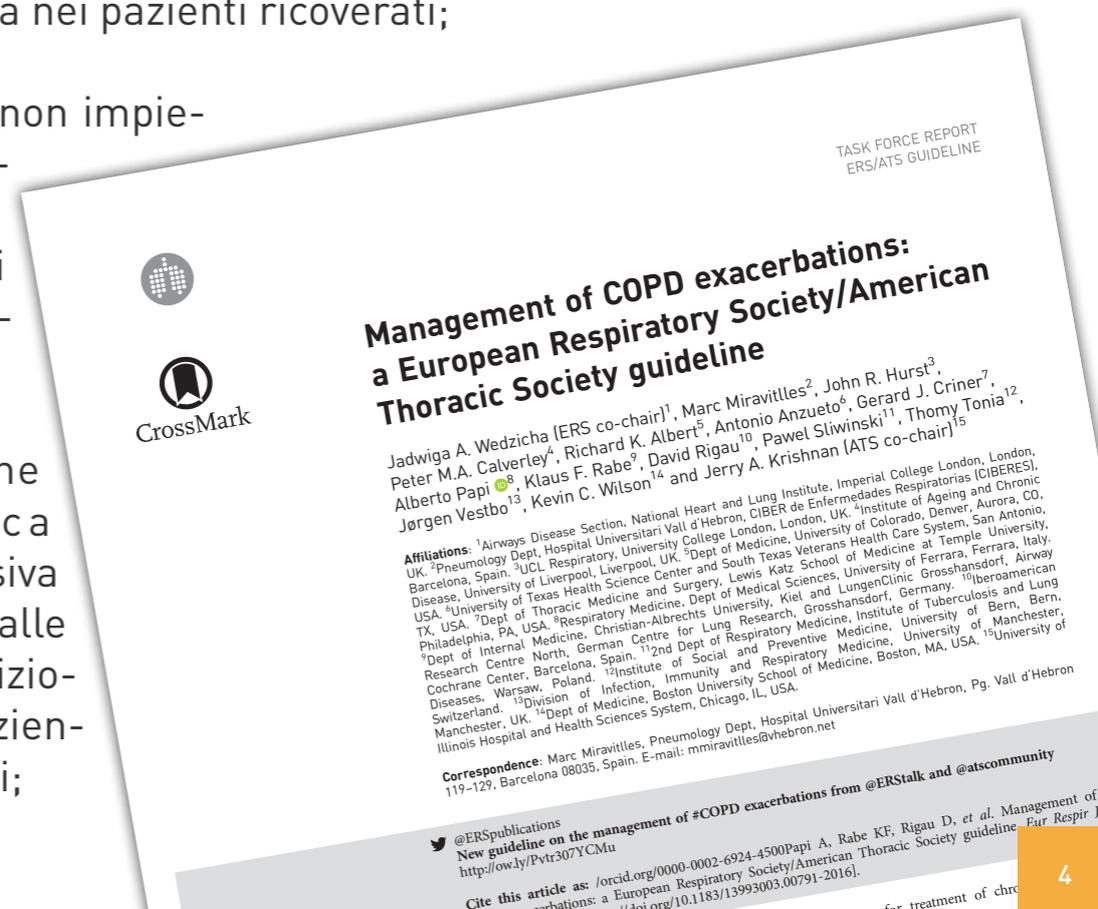
In particolare, le raccomandazioni per l'assistenza ambulatoriale comprendono l'avvio della riabilitazione polmonare 3 settimane dopo la dimissione ospedaliera in seguito a gravi esacerbazioni.

Inoltre, il documento fornisce raccomandazioni relative al trattamento con ventilazione non invasiva e alla gestione domiciliare.

Innovativa presentazione delle problematiche cliniche e delle raccomandazioni

Queste linee guida si presentano in forma insolita rispetto alla norma. Sono infatti incentrate su sei questioni-chiave che costituiscono il titolo di altrettanti capitoli:

- utilizzo o non utilizzo di corticosteroidi orali nei pazienti non ricoverati;
- uso di corticosteroidi per os oppure di corticosteroidi per via endovenosa nei pazienti ricoverati;
- impiego o non impiego di antibiotici nei pazienti ambulatoriali;
- ventilazione meccanica non invasiva o ricorso alle cure tradizionali nei pazienti ricoverati;



- gestione a domicilio oppure ospedalizzazione;
- riabilitazione polmonare o impiego delle cure tradizionali nei pazienti ricoverati.

Ogni “domanda/capitolo” è stata suddivisa in sottosezioni (equivalenti a veri e propri sottocapitoli) per specificare un riepilogo di prove, benefici, danni, ulteriori considerazioni, conclusioni ed esigenze conoscitive per indirizzare la ricerca, oltre a riportare più ampie opinioni di esperti e le vere e proprie raccomandazioni ERS/ATS, con osservazioni che spiegano valori e preferenze.

Gli esperti hanno condotto una ricerca sulla letteratura disponibile nei database Medline, Embase e Cochrane dal 2004 o 2010 (a seconda del quesito) fino al 2015 e hanno condotto sintesi

complete delle prove, considerando anche quelle derivanti da meta-analisi. Le prove utilizzate per svolgere ciascun dibattito sono state oggetto di un'analisi completa che ha utilizzato l'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

Anche la forza delle raccomandazioni è stata espressa in modo non tradizionale. Si è distinta un'importanza degli outcomes, classificata come “non importante” (valori da 1 a 3), “importante” (da 4 a 6) e “ clinicamente importante” (da 7 a 9). Inoltre, le raccomandazioni sono state distinte in “forti” (pro o contro) e “condizionate” (pro o contro). Le prime dovrebbero essere applicate alla maggior parte dei pazienti, le seconde devono tenere conto che differenti opzioni possono essere appropriate nei diversi soggetti e devono essere condivise in base ai valori e alle preferenze di questi ultimi.



Riguardo alla qualità della prova, sono state individuate quattro categorie, partendo da “molto bassa” (“ogni stima dell’effetto è molto incerta”), passando per “bassa” (“ulteriori ricerche molto probabilmente avranno un impatto importante sulla nostra fiducia della stima degli effetti e probabilmente cambieranno la stima”) e “moderata” (ulteriori ricerche probabilmente avranno un impatto importante sulla nostra fiducia sulla stima degli effetti e potrebbero cambiare la stima”) fino ad arrivare ad “alta” (“è molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra fiducia nella stima dell’effetto”).

Gli autori della task force affermano peraltro che dovrebbero essere svolti studi più dettagliati in diverse aree discusse nel documento, in modo da produrre una serie più completa di orientamenti, specificando che le raccomandazioni dovrebbero essere riconsiderate quando nuove prove divengono disponibili.

Dopo questa lunga ma necessaria premessa, entriamo nel vivo delle linee guida, con la riproposizione delle domande-chiave e le risposte offerte dalla task-force ESC/ATS, seguendo passo dopo passo l’ordine del documento.

1] Si possono usare corticosteroidi orali per trattare pazienti la cui esacerbazione della BPCO è sufficientemente lieve da permettere una gestione ambulatoriale?

Le evidenze sono scarse su questo fronte, ammettono gli autori: solo 3 trial controllati randomizzati (RCT) vs placebo per un totale di 204 pazienti, con outcomes rilevanti quali il ricovero, la mortalità, il tempo all’esacerbazione successiva, il cambiamento della qualità di vita ed eventi avversi gravi.

Sostanzialmente dai dati disponibili non compare alcuna differenza tra i due bracci degli studi. La conclusione è che i corticosteroidi

di orali rispetto al placebo mostrano un trend verso una minore ospedalizzazione e nessuna differenza in termini di fallimento del trattamento, mortalità, qualità di vita o eventi avversi gravi.

Pertanto, la raccomandazione ERS/ATS per il quesito n.1 è: “Per i pazienti ambulatoriali con una riacutizzazione di Bpco suggeriamo un breve periodo (non più di 14 giorni) di corticosteroidi orali” (raccomandazione condizionata, qualità della prova molto bassa). Si sottolinea inoltre che questa raccomandazione pone forte valore sulla riduzione del fallimento del trattamento e basso valore all’incertezza relativa ai potenziali eventi avversi.

Si consigliano ricerche per l’identificazione fenotipica dei pazienti responsivi ai corticosteroidi orali (per esempio con trial clinici con stratificazione in base alla conta degli eosinofili), valutazioni della durata del trattamento corticosteroidico in pazienti ambulatoriali e studi di efficacia in situazioni di vita reale.

2] Possono essere somministrati antibiotici a pazienti ambulatoriali che hanno in corso un’esacerbazione di BPCO?

Anche in questo caso la letteratura non offre molto: 2 RCT, per un totale di 483 pazienti, con outcomes critici quali: fallimento del trattamento, eventi avversi, tempo alla successiva riacutizzazione della BPCO, ospedalizzazione, durata del ricovero e mortalità.

Questi i risultati, in sintesi. Due studi, relativamente al fallimento del trattamento, sono positivi circa l’uso degli antibiotici (qualità della prova moderata). Un solo studio, con qualità della prova moderata, evidenzia un trend di maggiore comparsa di eventi avversi con l’impiego degli antibiotici. Ancora un solo studio, con qualità di prova elevata, è favorevole all’uso degli antibiotici in



ERS

Amber 3 + 4 (South)
Saturday, 9 September 2017

Amber 3 + 4 (South)
Sunday, 10 September 2017

09:30 - 12:30
Postgraduate
PG11
disease
...tion is additio-
...gistration fee.
...the Educational
...for more information.

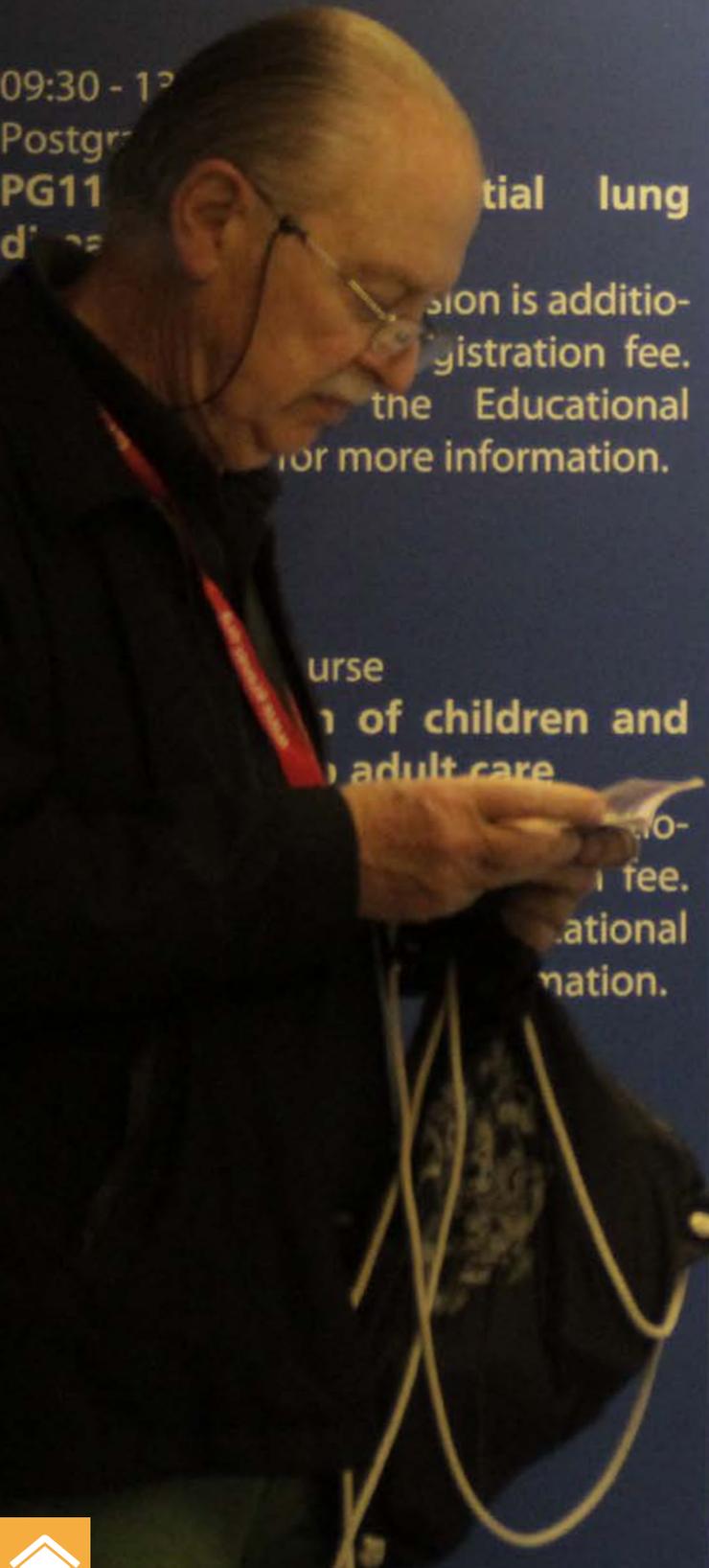
08:30 - 10:30
Poster Discussion
**Anti-inflammatory and pro-
mediators in acute lung inju**

10:45 - 12:45
Poster Discussion
**Pulmonary infection and in-
formation**

13:00 - 14:15
Educational forum
**Continuing professional de-
velopment**

14:45 - 16:45
Poster Discussion
**Novel treatments for reha-
bilitation of patients with c-
respiratory diseases**

18:00 - 18:50
Group members' meeting
Group 9.2 Physiotherapists



termini di tempo alla riacutizzazione successiva. Non sono ri-
portati altri outcomes.

Di conseguenza le conclusioni tratte dalla task-force sono state
che gli antibiotici, rispetto al placebo, riducono il fallimento del
trattamento, prolungano il tempo alla esacerbazione successiva
e mostrano un trend verso maggiori eventi avversi (soprattutto
lievi effetti collaterali gastrointestinali).

La raccomandazione ERS/ATS alla domanda n.2 è pertanto la
seguente: "Per pazienti ambulatoriali con riacutizzazione della
BPCO suggeriamo la somministrazione di antibiotici. La sele-
zione dell'antibiotico dovrebbe basarsi su pattern di sensibilità
locale" (raccomandazione condizionata, qualità della prova mo-
derata).

Si fa notare che alcuni studi indicano che episodi con presen-
za di espettorazione purulenta hanno la maggiore probabilità di
beneficiare di un trattamento antibiotico. Si invitano i ricercatori
a sviluppare metodi (biomarcatori) che identifichino quali pa-
zienti potranno meglio giovare dell'antibioticoterapia.

3] **Per trattare pazienti ricoverati per una riacutizzazione di BPCO si devono usare corticosteroidi orali o endovenosi?**

Gli autori si sono basati su 2 RCT per complessivi 250 pazienti.
Riguardo tutti gli outcomes riportati dai 2 studi (fallimento della
terapia, mortalità, nuovo ricovero ospedaliero, durata del rico-
vero) non si è rilevata alcuna differenza tra uso di corticosteroidi
per os o per via endovenosa (qualità della prova bassa). Unica
eccezione, in uno dei due studi (sempre con bassa qualità dell'e-
videnza) si è rilevata una maggiore incidenza di eventi avversi
con la somministrazione parenterale.



Da ciò deriva la raccomandazione ERS/ATS n.3: “Per pazienti che sono ricoverati a causa di una riacutizzazione di una BPCO, suggeriamo la somministrazione di corticosteroidi per via orale piuttosto che per via endovenosa se l’accesso e la funzione gastrointestinali sono intatti” (raccomandazione condizionata, qualità della prova bassa).

Si sottolinea che l’uso endovenoso dei corticosteroidi può essere considerato nei pazienti intolleranti ai corticosteroidi orali. Come raccomandazioni per la ricerca, le due società scientifiche esortano a eseguire trial di non inferiorità - adeguatamente alimentati - confrontando i rischi e i benefici relativi dei corticosteroidi per via endovenosa rispetto a quelli orali in una popolazione di pazienti ricoverati per BPCO esacerbata.

4] La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) può essere usata in pazienti ricoverati con un’esacerbazione di BPCO associata a un’insufficienza respiratoria acuta o acuta-su-cronica?

Questo è l’unico caso in cui la letteratura ha offerto molto agli estensori delle linee guida: ben 21 RCT, per un totale di 1.334 pazienti. Gli outcomes esaminati erano di due tipi: critici (mortalità, intubazione, durata del ricovero, durata della permanenza in Unità di Terapia Intensiva [ICU], polmonite nosocomiale) e importanti (complicazioni del trattamento, cambiamenti del pH un’ora dopo l’intervento).

Complessivamente è emersa una superiorità costante della NIV in termini di mortalità (17 studi, qualità moderata), intubazione (21 studi, qualità moderata), durata del ricovero (15 studi, qualità bassa), durata della permanenza in ICU (3 studi, bassa qualità), complicanze del trattamento (5 studi, alta qualità). Nessuna differenza è emersa riguardo il pH dopo un’ora (13 studi, qualità molto bassa) e non sono state riportate polmoniti nosocomiali.

Queste le conclusioni del board - “premessa” della raccomandazione riportata sotto. La NIV + le cure tradizionali rispetto alle sole cure tradizionali: 1) riduce il tasso di mortalità; 2) riduce le intubazioni; 3) accorcia la durata del ricovero e della permanenza in ICU; 4) diminuisce le complicanze del trattamento; 5) non determina differenze nel pH dopo un’ora di trattamento.

Ed ecco la raccomandazione ERS/ATS relativa alla domanda n.4: “Per i pazienti ricoverati con insufficienza respiratoria acuta o acuta-su-cronica ipercapnica dovuta a riacutizzazione di BPCO raccomandiamo l’uso della NIV” (raccomandazione forte, qualità della prova bassa).

Si fa notare che la forza data alla raccomandazione nonostante la bassa fiducia degli esperti negli effetti stimati riflette l’opinione condivisa dal panel che la stragrande maggioranza dei pazienti potrebbe volere la NIV data la possibilità di uno o più benefici clinici con un minimo rischio di danni. Si sottolinea anche che questa raccomandazione dà alto valore alla riduzione della mortalità.

Le linee di ricerca suggerite in questo campo riguardano essenzialmente due settori: 1) studi mirati a come aumentare la ventilazione NIV e a come ridurre l’uso nei pazienti e come stabilire meglio quali effetti fisiologici sono da aspettarsi; 2) ulteriori studi sull’efficacia della NIV domiciliare nei pazienti a seguito di un ricovero correlato alla BPCO.

5] Nei pazienti con riacutizzazioni di BPCO dovrebbe essere implementato un programma di gestione domiciliare (“hospital-at-home”)?

In questo caso erano disponibili 9 RCT: in tutto 1.009 pazienti. Outcomes critici esaminati: mortalità, nuovo ricovero ospedaliero, tempo alla prima riammissione. Outcomes importanti considerati: infezioni acquisite in ospedale, qualità della vita.

Riguardo alla mortalità, 8 studi, con qualità di prova moderata, non rilevano differenze tra la gestione ospedaliera e quella domiciliare (con un trend leggermente favorevole per quest'ultima). In termini di nuovo ricovero ospedaliero, nove studi con qualità di prova moderata favoriscono la gestione 'at-home'. Per il resto, non vi sono differenze o non sono riportati risultati.

Semplici le conclusioni tratte dal board. La gestione 'home-based' rispetto alle cure tradizionali comporta: 1) minori ricoveri ospedalieri; 2) la tendenza verso una minore mortalità; 3) nessuna differenza riguardo al tempo alla prima riammissione ospedaliera.

La raccomandazione ERS/ATS alla domanda n.5 è dunque: "Per pazienti con riacutizzazione di BPCO che si presentano al dipartimento di emergenza o in ospedale, suggeriamo un programma di gestione domiciliare (home-based)" (raccomandazione condizionata, qualità della prova moderata).

Si specifica che un'analisi post hoc stratificata non ha evidenziato effetti differenziali tra pazienti dimessi dal dipartimento di emergenza rispetto a quelli dimessi da un ricovero iniziale.

Inoltre, il board sottolinea che i pazienti selezionati in modo appropriato possono includere quelli senza insufficienza respiratoria acuta o acuta-su-cronica, distress respiratorio, ipossiemia che richieda ossigeno supplementare ad alto flusso, un ridotto livello di coscienza, cuore polmonare, etc.

Quanto ai ricercatori, sono stimolati a effettuare studi mirati a definire i criteri di selezione del paziente e gli elementi-chiave di un programma 'home-based', oltre a svolgere studi di efficacia in situazioni real-life.

6]

La riabilitazione polmonare dovrebbe essere implementata in pazienti ricoverati con un'esacerbazione di BPCO?

Il materiale di partenza era costituito da 13 RCT, i cui outcomes considerati erano la mortalità, il nuovo ricovero ospedaliero, la qualità di vita e la capacità di svolgere esercizio fisico.

Riguardo al confronto tra riabilitazione polmonare (PR) + cure tradizionali e sole cure tradizionali, è emerso che: 1) una PR



precoce, iniziata durante l'ammissione ospedaliera, aumenta la capacità di esercizio; 2) una PR iniziata entro 3 settimane dalla dimissione riduce le riammissioni ospedaliere e migliora la qualità di vita; 3) una PR iniziata entro 8 settimane dopo la dimissione aumenta la capacità di esercizio; 4) una PR iniziata durante l'ospedalizzazione aumenta la mortalità; 5) è rara la comparsa di altri gravi eventi avversi durante la PR.

Questa la raccomandazione (doppia) ATS/ERS alla domanda n.6: "Per i pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO suggeriamo l'inizio di una PR entro 3 settimane dalla dimissione ospedaliera" (raccomandazione condizionata, qualità della prova molto bassa). "Per i pazienti ricoverati per esacerbazione di BPCO suggeriamo di NON iniziare la PR durante l'ospedalizzazione" (raccomandazione condizionata, qualità della prova molto bassa).

Si specifica che con il termine "PR precoce" si intende un programma che consiste di esercizio fisico ed educazione e che comincia entro 3 settimane dall'inizio del trattamento della riacutizzazione.

Le raccomandazioni ai ricercatori riguardano lo svolgimento di studi volti sia a identificare gli interventi che offrano i maggiori benefici sia – ricorrendo a metodi di conoscenza traslazionale – di testare strategie che sistematicamente agiscano sulle barriere e sugli elementi facilitatori della PR nella cura del paziente con riacutizzazioni di BPCO dopo la dimissione ospedaliera.

Le raccomandazioni "at a glance"

In conclusione, ecco una ricapitolazione sintetica delle evidenze in forma tabellare.

Raccomandazione	Forza	Qualità della prova
1 Per pazienti ambulatoriali con esacerbazione di BPCO, suggeriamo un breve ciclo (14 giorni o meno) di corticosteroidi	Condizionata	Molto bassa
2 Per pazienti ambulatoriali con una riacutizzazione di BPCO suggeriamo la somministrazione di antibiotici	Condizionata	Moderata
3 Per pazienti che sono ricoverati per un'esacerbazione di BPCO, suggeriamo la somministrazione di corticosteroidi orali piuttosto che per via endovenosa se l'accesso e la funzione gastrointestinali sono integre	Condizionata	Bassa
4 Per pazienti ospedalizzati con riacutizzazione di BPCO associata a un'insufficienza respiratoria acuta o acuta-su-cronica raccomandiamo l'uso della ventilazione meccanica non invasiva	Forte	Bassa
5 Per pazienti con esacerbazione di BPCO che si presentano al dipartimento di emergenza o in ospedale, suggeriamo un programma di gestione domiciliare ("hospital-at-home")	Condizionata	Moderata
6 Per pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO suggeriamo che l'inizio della riabilitazione polmonare debba avvenire entro 3 settimane dopo la dimissione ospedaliera	Condizionata	Molto bassa
7 Per pazienti ospedalizzati con un'esacerbazione di BPCO suggeriamo di NON iniziare una riabilitazione polmonare durante il ricovero	Condizionata	Molto bassa

I punti di forza del documento secondo gli autori principali

«Le nostre linee guida forniscono nuove raccomandazioni basate su prove più solide per le terapie stabilite e comprendono popolazioni di pazienti che non erano significativamente rappresentate nel documento precedente» afferma **Jadwiga Wedzicha**, del National Heart and Lung Institute presso l'Imperial College London e autore principale delle linee guida.

«Le raccomandazioni coprono differenti tipi di farmaci e terapie che possono essere usati a casa e nel setting ospedaliero» aggiunge «dando così agli operatori sanitari risposte a nuove domande».

«Queste nuove linee guida possono realmente contribuire a migliorare la gestione delle esacerbazioni nei pazienti con BPCO» sottolinea **Marc Miravittles**, del Dipartimento di Pneumologia dell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron di Barcellona, direttore del settore "linee guida ERS" e coautore di questo specifico documento.

«Le raccomandazioni includono nuovi consigli per la medicina generale in quanto si riferiscono a pazienti ambulatoriali che possono sperimentare riacutizzazioni lievi o moderate» evidenzia. «Inoltre forniamo nuove prove per strategie efficaci, come la PR, che ha dimostrato di migliorare gli outcomes dei pazienti con BPCO riacutizzata».

Giorgio Ottone

Bibliografia

Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*, 2017;49(3).
<http://erj.ersjournals.com/content/49/3/1600791.long>



Gestione della polmonite da ventilazione assistita (VAP) e acquisita in ospedale (HAP): le nuove linee guida internazionali

Un comitato internazionale, costituito da 15 esperti e due metodologi ha aggiornato le linee guida (LG) sulle polmoniti da ventilazione assistita (VAP) e acquisite in ospedale (HAP).

Il nuovo documento è stato sviluppato da un panel di esperti dell'ERS (European Respiratory Society), dell'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), dell'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) e dell'ALAT (Asociación Latinoamericana del Tórax). Sono stati coinvolti specialisti della medicina respiratoria con esperienza nella gestione di infezioni polmonari, specialisti di terapia intensiva, microbiologi e metodologi con esperienza nella revisione di studi clinici e nello sviluppo di linee guida.

Antoni Torres, primo autore, professore di medicina all'Università di Barcellona e direttore del Dipartimento di Pneumologia, all'Hospital Clinic de Barcelona, Spagna, ha presentato le LG durante il Congresso ERS 2017 tenutosi a Milano. Sono state recentemente pubblicate sull'European Respiratory Journal e sono consultabili gratuitamente (1).

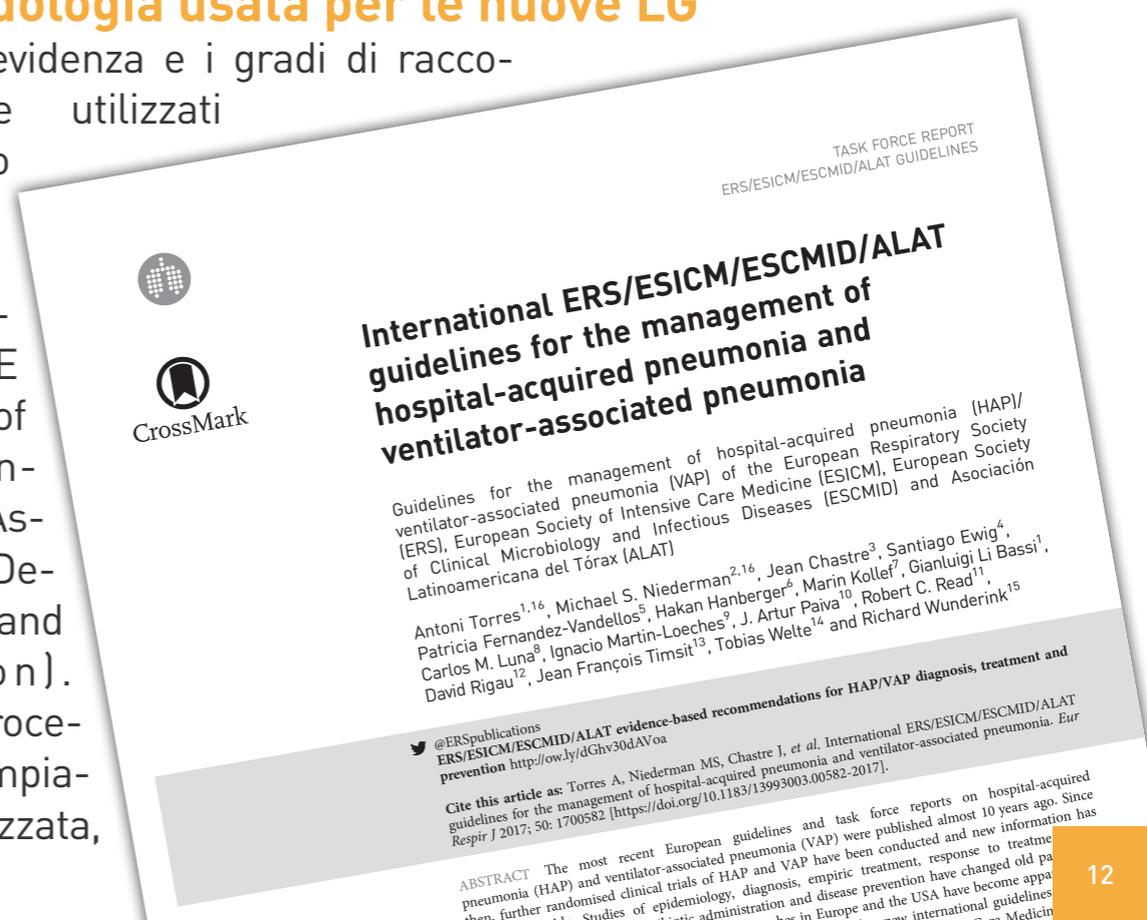
Nel 2016 anche le società americane ATS (American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Diseases Society of America) hanno pubblicato l'ultimo aggiornamento delle loro LG (2). Il comitato coordinato da Torres ha ritenuto però che fosse necessaria una prospettiva diversa, in considerazione delle differenze tra approcci europei e statunitensi in vari settori, quali ad esempio le definizioni di HAP e VAP e la loro diagnosi che è ancora una que-

stione controversa, in particolare per quanto riguarda il ruolo delle culture quantitative e del campionamento broncoscopico. Inoltre sono emerse nuove evidenze in molti contesti, fra cui gli studi di de-escalation (passaggio da una terapia antibiotica empirica iniziale ad ampio spettro ad una a spettro più ristretto o la riduzione del numero di antibiotici), la batteriologia delle HAP, l'uso dei marcatori biologici per ridurre la durata della terapia e le resistenze di alcuni patogeni. Infine un nuovo contributo è stato dato anche dalle "Guidance for HAP/VAP trials" emesse da FDA ed EMA.

La metodologia usata per le nuove LG

I livelli di evidenza e i gradi di raccomandazione utilizzati

nel nuovo documento seguono la metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Questa procedura, ampiamente utilizzata,



ha lo scopo di sviluppare raccomandazioni nel contesto di linee guida per decisioni informate. È caratterizzata da quattro livelli di evidenza: alta, moderata, bassa e molto bassa. Le raccomandazioni sono classificate come forti o deboli dopo aver considerato alcuni fattori, fra cui la qualità dell'evidenza e il rapporto tra conseguenze desiderabili e indesiderabili delle opzioni confrontate.

Il gruppo di esperti ha effettuato una ricerca bibliografica, conclusasi a settembre 2016, che ha portato, dopo una selezione, ad analizzare 109 studi. Sono state individuate 7 domande secondo lo schema PICO. Infatti il primo passaggio di un processo di produzione di una raccomandazione è la formulazione di una domanda chiara e definita, basata su quattro componenti: i pazienti, l'intervento, il confronto e l'esito di interesse (PICO: Patients, Intervention, Comparison, Outcomes). I quesiti PICO hanno guidato la revisione della letteratura e hanno generato le relative raccomandazioni, basate sull'analisi della bibliografia selezionata. Spesso nel documento i quesiti PICO hanno qualità dell'evidenza bassa o moderata: significa che nella revisione della bibliografia sono stati trovati pochi studi controllati.

I 7 quesiti PICO

1° QUESITO

Nei pazienti intubati con sospetta VAP, dovrebbero essere ottenuti campioni quantitativi distali anziché prossimali?

Le LG suggeriscono che i campioni distali (prima di qualsiasi trattamento antibiotico) siano da preferirsi, in modo da ridurre l'esposizione agli antibiotici in pazienti stabili con sospetta VAP e da migliorare l'accuratezza dei risultati (raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).

La seconda raccomandazione è di ottenere un campionamento del tratto respiratorio inferiore per rendere mirata la terapia antibiotica empirica iniziale (raccomandazione forte, qualità dell'evidenza bassa).



“Le tecniche invasive che utilizzano colture quantitative sono ampiamente disponibili presso la maggior parte dei centri specializzati che si occupano dei pazienti con VAP e, rispetto ai metodi non invasivi che usano colture qualitative, i benefici complessivi in termini di esposizione agli antibiotici superano gli eventuali effetti dannosi della procedura, specialmente se i campioni vengono raccolti prima di avviare un’antibioticoterapia.” dichiara Torres. Invece nei pazienti critici affetti da VAP, i vantaggi delle tecniche invasive sono meno chiari, a causa del potenziale effetto deleterio della broncoscopia sullo scambio gassoso, in particolare nei pazienti con sindrome respiratoria acuta severa o con shock settico profondo (instabile).

2° QUESITO

Pazienti con sospetta polmonite nosocomiale (HAP e VAP), che presentano infezione a insorgenza precoce e nessun fattore di rischio classico per i patogeni MDR (multidrug-resistant) possono essere trattati in modo appropriato se ricevono una terapia empirica diversa e a spettro più ristretto di quella dei pazienti con infezione ad insorgenza tardiva e/o con presenza di fattori di rischio MDR?

Torres ha affermato “Durante la nostra ricerca non abbiamo trovato nessuno studio clinico controllato che abbia confrontato l’efficacia della terapia antibiotica empirica ad ampio spettro con quella a spettro più ristretto nei pazienti con basso rischio di patogeni MDR.”

La raccomandazione suggerisce di utilizzare antibiotici a spettro ristretto (ertapenem, ceftriaxone, cefotaxima, moxifloxacina o levofloxacina) in pazienti con HAP/VAP a insorgenza precoce e con sospetto di basso rischio di resistenza (raccomandazione debole, qualità dell’evidenza molto bassa).

*Si raccomanda inoltre una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro mirata per *P. aeruginosa*, per gli organismi che producono β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e per *Acinetobacter spp*, nei pazienti con sospetto di HAP/VAP ad insorgenza precoce che sono in shock settico, nei pazienti ricoverati in strutture ospedaliere con un’alta percentuale di patogeni resistenti dai dati microbiologici locali e nei pazienti con altri (non classici) fattori di rischio per i patogeni MDR. (raccomandazione forte, qualità dell’evidenza bassa.)*

Nelle LG si osserva a tal proposito che il rischio di infezioni da *Clostridium difficile* è aumentato con le cefalosporine di terza generazione. Sono stati quindi considerati pazienti “a basso rischio” quelli senza shock settico, senza altri fattori di rischio per i patogeni MDR e coloro che sono in strutture ospedaliere con un basso tasso di patogeni resistenti. “Il tasso di patogeni resistenti è altamente variabile in Paesi e ospedali diversi. Una prevalenza di patogeni resistenti nei dati microbiologici locali >25% è considerata un tasso elevato (il fattore rilevante da considerare è il tasso di resistenza nel reparto di terapia intensiva, non nell’ospedale nel suo complesso)” ha precisato Torres.

3° QUESITO

Quando si utilizza la terapia empirica iniziale ad ampio spettro per HAP/VAP, essa dovrebbe sempre essere effettuata con due farmaci, o può essere effettuata con uno solo? Se inizia con due farmaci, devono essere continuati entrambi dopo che le colture sono disponibili?

Torres ribadisce che questa è una questione molto rilevante. “La revisione sistematica della letteratura effettuata non ha mostrato differenze in termini di percentuale di mortalità e di tasso di fallimento terapeutico fra monoterapia e terapia combinata” ha precisato. “Tuttavia una notevole percentuale di episodi di HAP/VAP è associata a shock settico, malattia severa o, attualmente, è causata da batteri Gram-negativi MDR, compresi i batte-

ri XDR (extensively-drug resistant, cioè resistente a una o due classi di antibiotici) e PDR (pandrug-resistan, cioè resistente a qualsiasi antibiotico). In questi pazienti, un regime che combina inizialmente due antibiotici mirati a batteri Gram-negativi può aumentare sia la percentuale di pazienti trattati in modo appropriato e sia il tasso di mortalità batterica.”

Le LG specificano che “pazienti HAP/VAP ad alto rischio” sono quelli che presentano shock settico e/o i seguenti fattori di rischio per i microrganismi potenzialmente resistenti: ambiente ospedaliero con elevati tassi di patogeni MDR, uso precedente di antibiotici, recente ricovero ospedaliero prolungato (> 5 giorni) e precedente colonizzazione da patogeni MDR. Il tasso di patogeni resistenti varia ampiamente tra diversi paesi, ambienti e ospedali. Tuttavia, una prevalenza di patogeni resistenti nei dati microbiologici locali >25% rappresenta una situazione ad alto rischio.

Nella maggior parte delle situazioni, si può passare alla monoterapia dopo 3-5 giorni, se il trattamento iniziale era appropriato, l'evoluzione clinica è favorevole e i dati microbiologici non indicano la presenza di microrganismi molto difficili da trattare.

Il nuovo documento raccomanda la terapia di combinazione empirica iniziale per i pazienti HAP/VAP ad alto rischio, in modo da trattare i batteri Gram-negativi includendo anche una copertura antibiotica per MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus) in quei pazienti a rischio. (raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).

Si consiglia poi, se la terapia iniziale era di combinazione, di proseguire con un singolo agente secondo i risultati della coltura batterica e considerare di mantenere un trattamento combinato, basato sulla sensibilità batterica, in pazienti con batteri Gram-negativi non fermentanti con una massiccia resistenza ai farmaci (XDR/PDR) e



con isolati di Enterobacteriaceae resistente ai carbapenemi. (raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa)

È possibile iniziare la monoterapia empirica in alcuni pazienti selezionati a basso e ad alto rischio per patogeni MDR, se tale trattamento risulta efficace su più del 90% dei batteri Gram-negativi secondo l'antibiogramma.

4° QUESITO

Nei pazienti con HAP/VAP, la durata dell'antibioticoterapia può essere ridotta a 7-10 giorni per alcune popolazioni, rispetto ai 14 giorni, senza aumentare i tassi di recidiva di infezioni o diminuire la possibilità di cura?

Si consiglia di utilizzare un ciclo di terapia antibiotica da 7-8 giorni in pazienti con VAP senza immunodeficienza, fibrosi cistica, empiema, ascesso polmonare, cavitazione o polmonite necrotizzante e con una buona risposta terapeutica. (raccomandazione debole, qualità dell'evidenza moderata)

Questa raccomandazione si applica anche pazienti con Gram-negativi non fermentanti, con Acinetobacter spp. e con MRSA in buona risposta clinica.

Il panel di esperti è contrario ad un trattamento di routine con antibiotici per più di 3 giorni nei pazienti con bassa probabilità di HAP e nessun deterioramento clinico entro le 72 ore dall'inizio dei sintomi. (raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa)

Le LG chiariscono che il termine "bassa probabilità di HAP" si riferisce a pazienti con bassi punteggi CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) o con una presentazione clinica non altamente indicativa di polmonite (ad es. ≤ 6) all'esordio dei sintomi e che si mantiene fino a 72 h.

5° QUESITO

Nei pazienti che ricevono un trattamento antibiotico per VAP o HAP, la valutazione prettamente clinica equivale alla rilevazione di biomarcatori nel predire la risposta clinica o gli esiti negativi a 72-96 h?

In pazienti che ricevono il trattamento antibiotico per VAP o HAP non si raccomanda di eseguire regolarmente le determinazioni di marcatori biologici in aggiunta alla valutazione clinica per prevedere risposta clinica e risultati negativi a 72-96 h. (raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata)

La determinazione dei biomarcatori può includere la proteina C reattiva (PCR), la pro-calcitonina (PTC), la copeptina e il frammento regionale del peptide natriuretico proatriale (MR-proANP).

"I clinici" afferma Torres "devono però tenere in considerazione la disponibilità, la fattibilità e i costi dei biomarcatori. La valutazione clinica comprende i classici segni e sintomi, gli esami strumentali e il calcolo di punteggi, quali CPIS e SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)." conclude il professore.

6° QUESITO

Nei pazienti HAP/VAP con grave sepsi, può essere utilizzato il valore della PCT sierica per ridurre la durata della terapia antibiotica?

Le LG non raccomandano la misurazione ripetuta di livelli di PCT sierica per ridurre la durata della terapia antibiotica in pazienti con HAP o VAP quando la durata prevista è di 7-8 giorni. (raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata)

Il comitato di esperti fa notare che in specifiche circostanze la misurazione ripetuta dei livelli di PCT sierica e la valutazione clinica che hanno l'obiettivo di ridurre la durata del trattamento antibiotico, rappresentano una buona pratica clinica.

Torres sostiene che “Le condizioni in cui la durata della terapia non può essere breve e deve essere individualizzata sono: terapia antibiotica iniziale inappropriata, pazienti gravemente immunocompromessi, patogeni altamente resistenti (P. aeruginosa, Acinetobacter spp. ed Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi), terapia antibiotica di seconda linea (ad es. colistina, tigeciclina)”.

7° QUESITO

Nei pazienti che necessitano di ventilazione meccanica per più di 48 h, l'applicazione topica di antimicrobici non assorbibili (antibiotici o clorexidina) nell'orofaringe (SOD) o nell'orofaringe e nel tratto intestinale insieme ad antibiotici per via endovenosa (SDD) riduce il rischio di recidiva di VAP e/o migliora l'esito del paziente rispetto alla cura standard?

Il panel di esperti ha deciso di non emettere una raccomandazione sull'uso della clorexidina per l'esecuzione della SOD in pazienti che necessitano di ventilazione meccanica, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati di sicurezza, a causa del rapporto non chiaro tra una potenziale riduzione della frequenza di polmonite e un potenziale aumento nella mortalità. (nessuna raccomandazione formale)

Si consiglia l'uso di SOD, ma non SDD, in ambienti con bassi tassi di batteri antibiotico-resistenti e basso consumo di antibiotici (dove il basso consumo di antibiotici nell'unità di terapia intensiva è <1000 dosi giornaliere per 1000 giorni di accesso). (raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa)

“Sebbene non sia facile stabilire un valore di cut-off riguardo alla bassa e alta resistenza, il comitato ha ritenuto che una soglia del 5% fosse ragionevole” ha concluso Torres.

Luisa Frevola

Bibliografia

1. Torres A et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* (2017)50:1700582 <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
2. Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–e111.

GIORNATA ITALIANA ALL'ERS

- The SANI project: verso una gestione personalizzata e di precisione del paziente con asma severo
- Fibrosi cistica: come vengono trattati i pazienti adulti in Italia
- Bronchiectasie, gli sviluppi dei registri EMBARC e IRIDE
- BPCO: la pneumologia italiana al lavoro per l'aggiornamento delle raccomandazioni
- Fibrosi polmonare idiopatica: nuovi farmaci disponibili per la cura e molte speranze per il futuro
- ERS: Papi for President



The SANI project: verso una gestione personalizzata e di precisione del paziente con asma severo

Articolo tratto dalla relazione del **prof. Giorgio Walter Canonica** Responsabile del Centro Medicina Specializzata Asma e Allergologia dell'Ospedale Humanitas, Milano.

Un network di Centri di eccellenza nella cura dell'asma grave distribuiti su tutto il territorio nazionale avente come obiettivo

principale quello di creare un osservatorio dettagliato per il monitoraggio della patologia allo scopo di: 1) identificare i pazienti eleggibili per i trattamenti biologici recentemente disponibili; 2) ottimizzare la terapia con CS in un'ottica costi/benefici; 3) monitorare l'aderenza della terapia nella pratica clinica reale (real world).

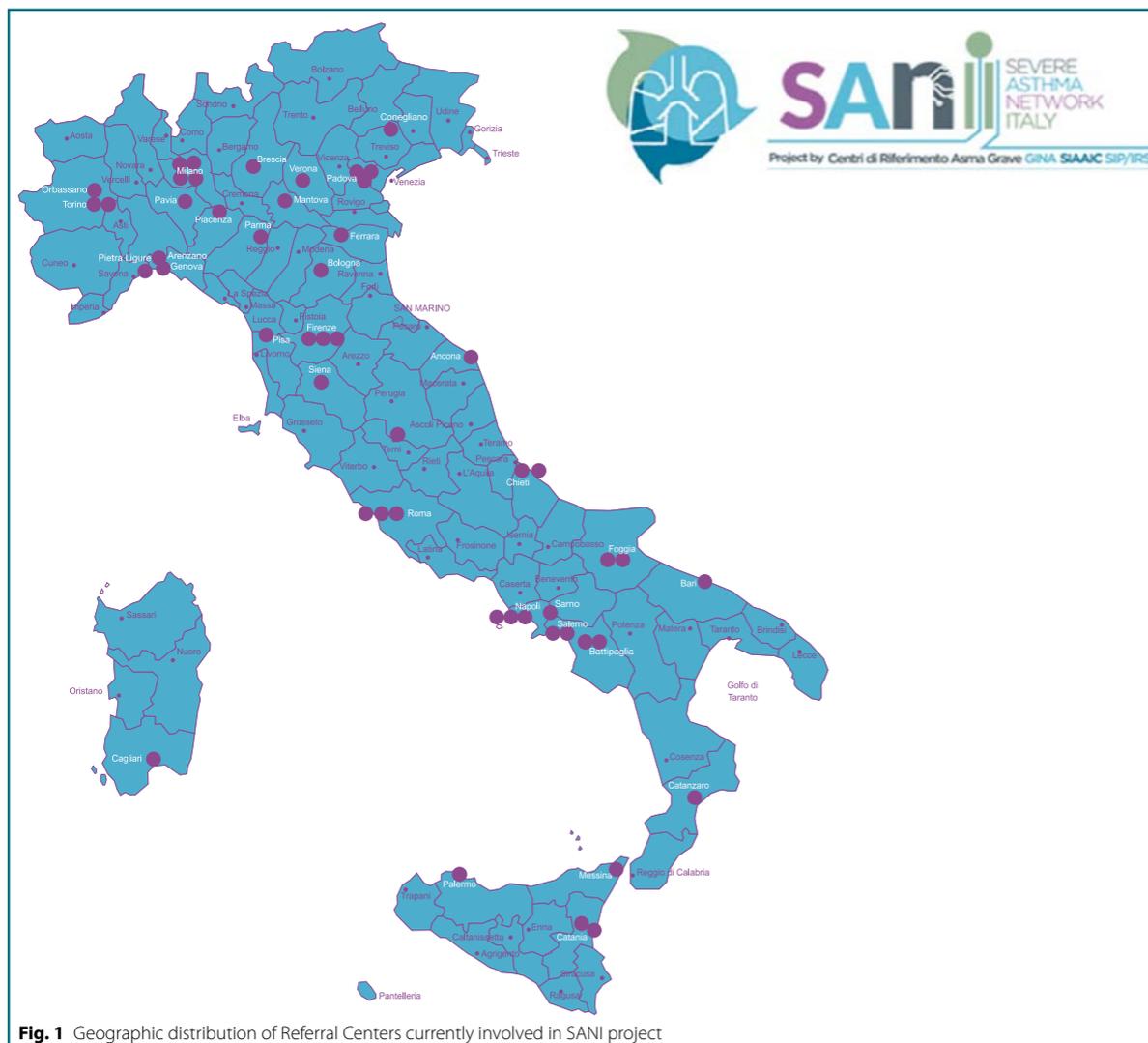
Queste le finalità alla base del **SANI (Severe Asthma Network in Italy)**, un progetto promosso congiuntamente da **GINA Italy—SIAAIC (Italian Society Allergy, Asthma and Clinical Immunology)** e **SIP/IRS (Italian Respiratory Society)** (1,2).

Il network, in fase di espansione, comprende, al 31 agosto, 63 centri dislocati uniformemente sul territorio nazionale, per un totale attuale di oltre 300 pazienti ed è stato presentato durante l'ERS Italian Day, una giornata indirizzata a presentare i più recenti dati italiani sulla epidemiologia, diagnosi e trattamento delle principali malattie respiratorie, dal prof. **Giorgio Walter Canonica** (Responsabile del Centro Medicina Specializzata Asma e Allergologia dell'Ospedale Humanitas, Milano, membro del Steering Committee del progetto).

Elementi alla base del razionale del The SANI Project

1) La prevalenza dell'asma è in aumento

Nel declinare i risultati più importanti di uno studio di recente pubblicazione sulla rivista Lancet Respiratory Medicine del



The Global Burden of Disease Study 2015 relativi all'asma e alla BPCO (3) (il GBS study è, ad oggi, il più ampio studio osservazionale epidemiologico ad oggi esistente che abbia descritto la morbi- mortalità relativa alle patologie principali e descritto i fattori di rischio per la salute a livello globale, regionale e nazionale) il prof. Canonica ha ricordato nella sua relazione come l'asma sia la patologia respiratoria cronica che abbia avuto la prevalenza maggiore nel corso del 2015, con un numero di casi doppio rispetto a quelli di BPCO. Ciò suggerisce, purtroppo, che, contrariamente a quanto comunemente ritenuto, il pattern dell'asma è dato in crescita costante (anche se i decessi ascrivibili ad esso sono 8 volte meno frequenti di quelli documentati per la BPCO).

Nonostante la disponibilità di trattamenti efficaci, ancora oggi una percentuale di pazienti compresa tra il 5% e il 10% soffre di asma severo, caratterizzato da esacerbazioni frequenti, impiego regolare di dosi elevate di steroidi inalatori (ICS) e necessità di frequenti burst di steroidi orali (OCS), visite non programmate, accessi e ricoveri in Medicina d'Urgenza (1).

Ciò è di particolare importanza se si pensa che la prevalenza di asma severo è relativamente bassa, in quanto questa condizione assorbe oltre la metà dei costi globali sostenuti per la gestione della patologia (tra costi diretti sanitari e indiretti), a suggerire la notevole rilevanza sociale del problema.

2) È cambiato il paradigma di trattamento delle malattie croniche

Nel corso degli anni, con l'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche alla base delle diverse patologie cronicizzanti e con la disponibilità di nuovi trattamenti, si sta assistendo ad un deciso cambiamento del paradigma di trattamento di queste condizioni. Come preconizzato da alcuni autori, si sta assistendo, nel corso di questo decennio, alla fine dell'era dei farmaci blockbuster (validi per tutti i pazienti affetti da una particolare malattia cronica) e si ha la crescita, da un lato dei farmaci generici (a

Box 1 – Obiettivi del SANI Project

- Raccolta di dati clinici, funzionali e biologici omogenei dei pazienti con asma severo in un setting real world
- Valutazione aderenza al trattamento nella pratica clinica reale
- Eleggibilità clinica dei pazienti trattati con farmaci biologici
- Valutazione della risposta clinica dei pazienti a ciascun trattamento
- Monitoraggio della tollerabilità e della safety
- Follow-up a lungo termine dei pazienti con asma severo

brevetto scaduto) e, dall'altro, di una farmacologia in cui la terapia è guidata da un'accurata fenotipizzazione dei pazienti (4).

In sintesi, stiamo assistendo ad un processo di transizione da una medicina tradizionale aspecifica ad una medicina sempre più sartoriale, adattata alle caratteristiche del singolo paziente.

3) Anche nella gestione dell'asma si sta andando verso la direzione auspicata della Medicina di Precisione (4).

Nel corso degli ultimi anni, gli studi di fisiopatologia sono stati concordi nel ritenere che l'asma è una malattia severa con diversi cluster di sintomi. Dal momento che meccanismi fisiopatologici differenti sono coinvolti nello sviluppo della malattia, ne consegue che è diventato chiaro che una singola terapia non

possa essere applicata indiscriminatamente a tutti i pazienti asmatici.

Anche nell'asma, pertanto, si sta assistendo ad un cambiamento di paradigma della terapia, da un approccio iniziale classico multi-targeted a terapie a target specifico previa stratificazione dei pazienti in base al fenotipo clinico e molecolare.

Tale processo di fenotipizzazione della terapia, reso possibile dalla scoperta di opportuni biomarcatori, troverà il suo step ultimo nella cosiddetta Medicina di precisione (prescrivere il farmaco ottimale al paziente giusto), troverà il suo compimento con l'individuazione di alcuni biomarcatori per l'asma in grado di predire la risposta ai trattamenti biologici che potrebbero essere utilizzati.

4) La gestione delle nuove terapie dell'asma sarà ad esclusivo appannaggio degli specialisti (4)

Il cambiamento di paradigma nella gestione terapeutica dell'asma con l'avvento dei nuovi farmaci biologici porta con sé ripercussioni notevoli nella gestione pratica di questa patologia, in quanto si accompagna ad una transizione dell'erogazione delle cure dalla Medicina Generale, che finora ha trattato queste patologie con i trattamenti convenzionali disponibili, agli specialisti. Infatti, i pazienti eleggibili al trattamento con i nuovi anticorpi monoclonali anti-asma devono soggiacere ad uno stretto protocollo terapeutico che comporta che siano gli specialisti i soli medici autorizzati a somministrarli, come già avviene nell'ambito dell'oncologia e della reumatologia.

5) L'aderenza a qualsiasi terapia prescritta è fondamentale per il suo successo terapeutico.

Molto spesso una cattiva aderenza alla terapia anti-asmatica è dovuta, per esempio, anche alla qualità del device e alla sua usabilità da parte dei pazienti (5).



Di qui la necessità di sviluppare, oltre agli studi di genomica e proteomica, che si propongono di approfondire che tipo di malattia ha un paziente, quelli di personomica (disciplina che studio l'abilità del paziente di comprendere le istruzioni fornite dal medico e di aderire al trattamento prescritto), allo scopo di migliorare la valutazione e l'eleggibilità di un paziente ad un trattamento specifico (6).

6) L'integrazione degli studi di effectiveness (studi pragmatici) e di quelli osservazionali ai dati noti dei trial clinici randomizzati è necessaria per comprendere l'utilità di un trattamento nella pratica clinica reale (1)

A lungo considerati il gold standard per le Linee guida di trattamento dell'asma evidence-based, i risultati dei trial clinici randomizzati potrebbero essere sopravvalutati quando applicati per allestire le raccomandazioni per la pratica clinica quotidiana, condizioni i pazienti sono molti diversi da quelli RCT.

I trial pragmatici e gli studi osservazionali, invece, forniscono informazioni importanti che riguardano l'efficacia nella vita reale, nota come effectiveness. Questi studi sono complementari ai risultati degli RCT e possono rispondere ad alcune questioni pratiche cliniche per i provider di salute, i pazienti e i gestori della spesa sanitaria.

Ciò consente una generalizzazione dei risultati che non è possibile osservare con gli RCT - spesso la popolazione reclutata nei clinical trial corrisponde solo al 2-3% della popolazione che ha una determinata malattia.

Disegno del progetto the SANI Project

Accanto alle opzioni farmacologiche classiche, la terapia biologica dell'asma si compone, attualmente, di tre farmaci biologici come terapia di add-on per i pazienti con asma severo refrattario alle sole terapie convenzionali: omalizumab, un anticorpo monoclonale anti-IgE, mepolizumab e, recentemente, reslizumab

(due anticorpi monoclonali anti IL-5) mentre sono in dirittura d'arrivo altri farmaci biologici aventi come bersaglio terapeutico citochine differenti coinvolte nella cascata infiammatoria (dupilumab, benralizumab, tralokinumab e lebrikizumab).

Se, come è immaginabile, questi farmaci offriranno un miglioramento oggettivo nella gestione della patologia asmatica, d'altro canto, in ragione dei loro costi elevati, si impone che la sostenibilità di questi trattamenti si basi su criteri stringenti di eleggibilità dei pazienti.

L'identificazione e la selezione accurata dei pazienti con asma severo, pertanto, rappresenta un goal ancora non soddisfatto da raggiungere per una gestione cost-effective della malattia.

Per affrontare questo problema in alcuni paesi sono stati creati alcuni registri che raccolgono i casi di asma severo (USA, Belgio e Spagna).

SANI ha preso spunto soprattutto dal registro britannico sull'asma refrattario messo a punto dalla British Thoracic Society, traducendo nella realtà nazionale italiana alcuni aspetti presi in considerazione da questi network come le caratteristiche cliniche e i fenotipi di asma severo, la loro stabilità nel tempo, il costo della malattia e delle comorbidità, l'efficacia e l'effectiveness della terapia con farmaci biologici.

Box 2 – Criteri di ingresso nel registro

- Età > 12 anni
- Diagnosi asma severo secondo criteri ERS/ATS
- Mancato controllo asma nonostante trattamento regolare con la combinazione ICS/LABA

Box 3 – Dati raccolti per ciascun paziente

- Dati demografici (età, sesso, altezza, peso, BMI)
- Caratteristiche cliniche (presenza allergie e/o comorbidità, funzione polmonare, precedente accesso e/o ricovero in Medicina Urgenza)
- Controllo asma mese precedente in base a linee guida GINA e questionari standardizzati (ACT, AXQ)
- Aderenza al trattamento
- Presenza di possibili rischi futuri
- Trattamenti concomitanti assunti regolarmente o al bisogno, compresa immunoterapia AIT
- Report di reazione avverse ai farmaci utilizzati
- Marker infiammatori
- Reazioni che hanno determinato la sospensione del trattamento
- Valutazione della qualità della vita mediante questionari standardizzati (AQLQ)

Condividendo lo stesso protocollo diagnostico, verrà effettuata una raccolta dei dati relativi ai pazienti afferenti ai centri di riferimento del network e il processamento degli stessi su una piattaforma web. Dopo il loro reclutamento, i pazienti saranno seguiti nel lungo termine allo scopo di studiare la storia naturale della malattia.

A ciò si aggiungerà una valutazione costo-beneficio dei nuovi farmaci biologici e la ricerca di biomarker specifici di malattia.

Stato del network SANI (agosto 2017)

Dai dati preliminari relativi a poco più di 300 pazienti reclutati in 63 centri dislocati uniformemente sul nostro Paese, emerge una prevalenza di asma severo leggermente più alta nel sesso femminile (56,1%), in soggetti di mezza età (51,4) e con un BMI alto (25,7). Una percentuale elevata di pazienti (42,3%) di questi pazienti fa uso di CS orali, con un'anzianità di malattia pari, in media, a 20 anni, un punteggio ACT di 14,4 e, purtroppo, un numero elevato di esacerbazioni severe annuali (5,2).

Nonostante la severità di malattia, il numero di fumatori correnti è risultato ancora molto elevato (5,6%).

Più del 30% dei pazienti reclutati è risultato affetto da poliposi nasale, una comorbidità molto frequente nei pazienti asmatici che imporrebbe la necessità di effettuare una rinoscopia di default in questi pazienti. Più del 60% dei pazienti, invece, è risultato affetto da rinosinusite, mentre alterazioni del sonno sono state documentate solo nel 16% del campione (un risultato inferiore alle attese).

Progetti a latere della creazione del network SANI

L'elevata percentuale di pazienti in trattamento con steroidi orali, i cui effetti collaterali sono noti, ha suggerito la messa a punto di uno studio farmacoeconomico a latere del progetto SANI che si proporrà di valutare il costo degli effetti collaterali indotto da questa classe di farmaci.

Si prevede, inoltre, con l'avanzamento della raccolta dati, la messa a punto di un PDTA specifico relativo all'asma severo che tenga conto anche della necessità di ampliare e ottimizzare il referral dei pazienti, perché questi non perdano l'opportunità

di essere seguito da un centro di riferimento che può fornire la prestazione migliore o più appropriata possibile.

Oltre alla partenza di corsi specifici per infermieri e la messa a punto di programma educazionali ad hoc destinati ai media per la migliore conoscenza della patologia, il Network SANI renderà possibili ai membri dei centri afferenti la possibilità di collaborare a livello internazionale con reti di ricercatori clinici, in ambito ERS, nel solco del programma SHARP (Severe Heterogeneous Asthma Research Collaboration, Patient Centred) per la partecipazione a progetti che abbiano lo scopo di migliorare le conoscenze in Medicina Respiratoria (7).

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Senna G et al. SANI-Severe Asthma Network in Italy: a way forward to monitor severe asthma. Senna et al. *Clin Mol Allergy* (2017) 15:9
- 2) <http://www.sani-asma.org/>
- 3) AAVV. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 691–706
- 4) Ferrando M et al. Personalized Medicine in Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 January;9(1):15-24.
- 5) Glraud V et al. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J.* 2002 Feb;19(2):246-51.
- 6) Ziegelstein RC. Personomics and Precision Medicine. *TRANSACTIONS OF THE AMERICAN CLINICAL AND CLIMATOLOGICAL ASSOCIATION, VOL. 128, 2017*
- 7) <https://www.ersnet.org/research/clinical-research-collaborations>

Fibrosi cistica: come vengono trattati i pazienti adulti in Italia

Articolo tratto dalla relazione del **Dott. Carlo Castellani**
Responsabile del Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, AOU Verona

«È più che mai necessario, anche nel nostro Paese, iniziare a pianificare una gestione organica degli adulti affetti da fibrosi cistica.» Questo l'ammonimento lanciato dal dott. **Carlo Castellani** (Responsabile del Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, AOU Verona) nel corso di una relazione da lui tenuta sulla situazione attuale nel nostro Paese, tenutasi nell'ambito dell'Ers Italian Day, una giornata indirizzata a presentare i più recenti dati italiani sulla epidemiologia, la diagnosi e il trattamento delle principali malattie respiratorie.

Nonostante il nostro sia l'unico Paese ad avere una legge specifica per la fibrosi cistica (legge 548 del 1993) e, per quanto la situazione attuale dei pazienti affetti da fibrosi cistica sia nettamente migliorata rispetto agli anni 50-60, la strada da percorrere è ancora lunga.

Le sfide per il prossimo futuro? Sostanzialmente due: 1) la collocazione di questi pazienti nelle strutture disponibili (strutture miste o dedicate? Quale integrazione con le strutture esistenti?); 2) la gestione delle cronicità in reparti, possibilmente ma non necessariamente di pneumologia, che tendono ad essere maggiormente tarati su un turnover rapido dei, poco adatto alle necessità dei malati di fibrosi cistica.



Gli adulti con fibrosi cistica sempre più numerosi

La fibrosi cistica è stata considerata per molto tempo una patologia dei bambini; ciò si spiega con il fatto che negli anni '40, quando ha avuto una sua definizione nosologica precisa, erano rarissimi i casi che sopravvivevano fino all'età adolescenziale o adulta.

Le cose nel tempo sono cambiate: la sopravvivenza è migliorata e attualmente, stando ai dati più recenti, nella popolazione europea affetta da fibrosi cistica si contano, mediamente, più adulti (anche in età avanzata) che bambini. I pazienti con più di 30 anni, che agli inizi degli anni '90 erano relativamente pochi, sono gradualmente aumentati tanto che, di recente, hanno superato numericamente i pazienti minorenni (1).

Negli Stati Uniti, ogni anno, circa 650 pazienti con fibrosi cistica passano la soglia dei 18 anni ed entrano dunque nella fase adulta della vita, in Italia questo succede per 100-200 pazienti all'anno.

Gli eventi che hanno favorito questo fenomeno sono molteplici:

- È migliorato l'approccio terapeutico: pur in assenza, con una possibile eccezione, di terapie che abbiano modificato drammaticamente il quadro clinico, il cumularsi di numerose terapie ha ottenuto un notevole effetto sulla sopravvivenza. L'aumento della sopravvivenza si accompagna peraltro ad un impegno importante nella gestione della terapia del paziente, che può occupare molte ore al giorno.
- Attualmente gli adulti sono seguiti in centri specializzati multidisciplinari con figure professionali dotate di competenze specifiche.
- L'attesa di sopravvivenza varia in relazione alle modalità di accesso alle cure vigenti nei singoli Paesi: come dimostrano i risultati di uno studio che ha messo a confronto i dati del registro USA e quelli del registro Canadese - prototipi, rispettivamente, di un sistema sanitario basato esclusivamente sul sistema assicurativo e di un sistema misto: la sopravvivenza media

dei pazienti con fibrosi cistica canadesi supera, in media, di 10 anni quella rilevata negli USA. Le cose cambiano, però, se si valuta il sottogruppo USA costituito dai pazienti con accesso ai programmi assicurativi più avanzati e costosi: la differenza di sopravvivenza tende a scomparire mentre, al contrario, si approfondisce se si considerano i sottogruppi di pazienti USA non aventi accesso ad analoghi livelli di assistenza e soggetti a copertura assicurativa inferiore (2).

- Stando ad alcune stime, nei prossimi 10 anni, in Europa Occidentale, si osserverà un incremento del 75% del numero di pazienti adulti, già oggi elevato (3) (fig. 1).

Il paziente adulto affetto da fibrosi cistica

La problematica respiratoria è la causa maggiore di mortalità e morbilità di questi pazienti, ma la fibrosi cistica è una malattia multiorgano e le sue manifestazioni sono diffuse: può coinvolgere il pancreas, l'intestino, la cute, le vie aeree superiori, l'apparato riproduttivo maschile ecc... (fig. 2). La complessità e la multifocalità dunque sono notevoli.

Gli adulti con fibrosi cistica, inoltre, non sono affatto equiparabili a coloro che una volta erano i bambini con malattia polmonare

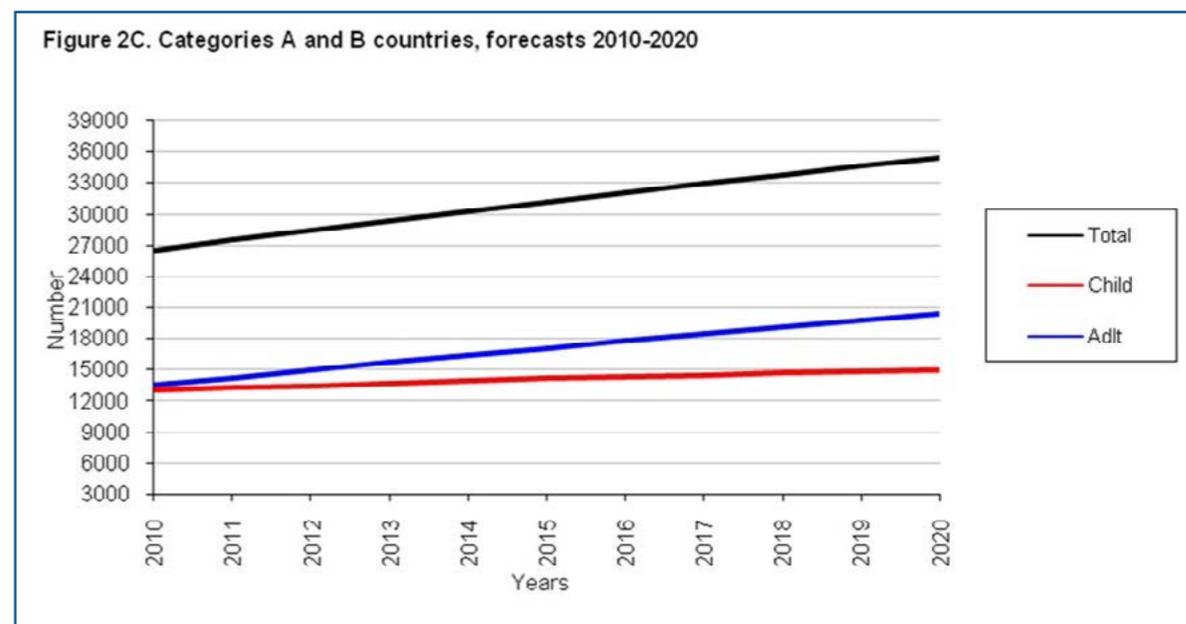


Figura 1

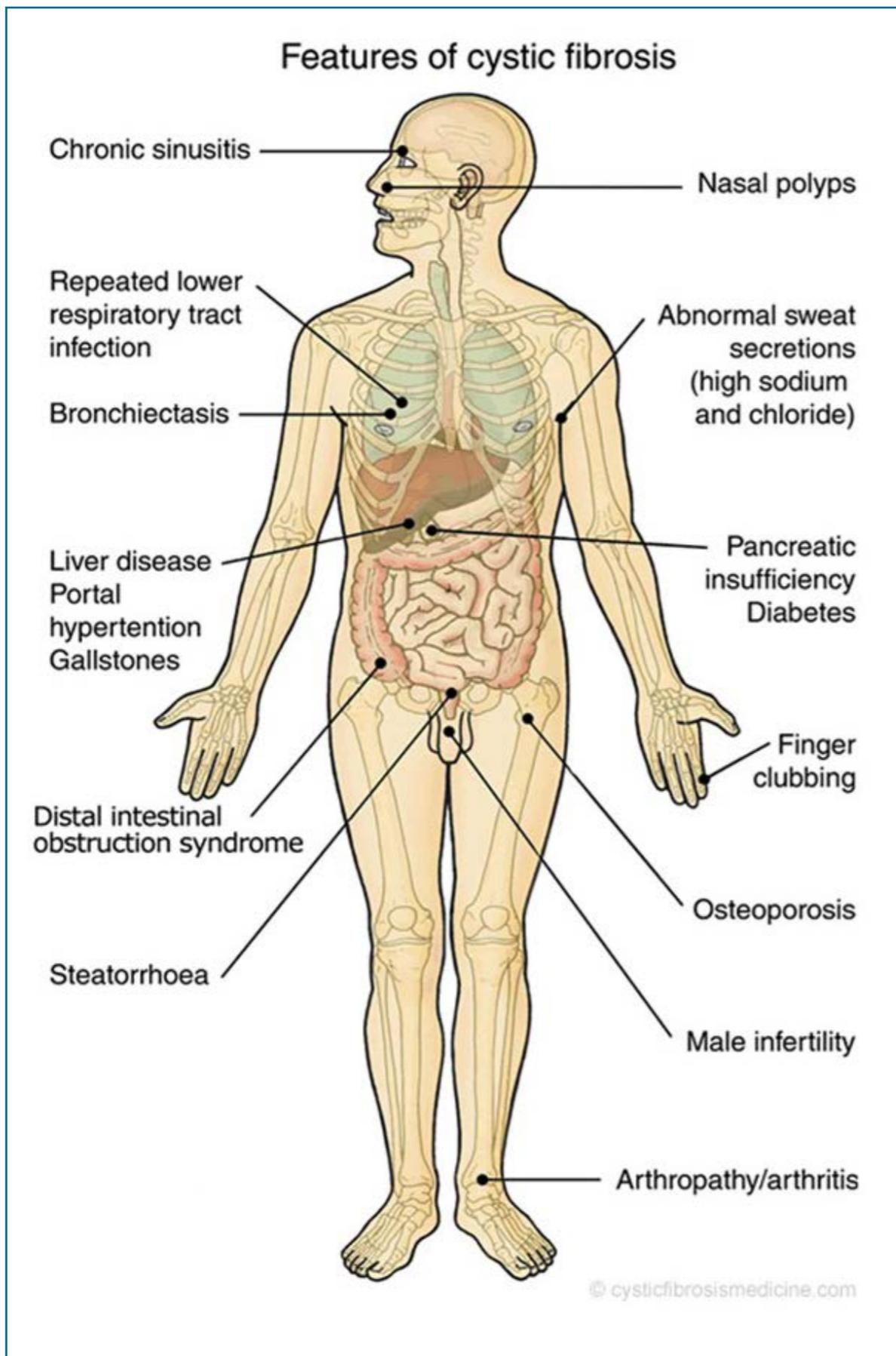


Figura 2

grave, che oggi fortunatamente non si vedono quasi più, perché hanno avuto più tempo per accumulare una serie di complicanze e problematiche come il diabete, l'osteoporosi, la depressione, alcune complicanze iatrogene (in particolare a livello renale ma non solo), una differente distribuzione dei patogeni respiratori. Queste complicanze rendono il paziente adulto molto diverso dal bambino, anche con espressione grave della malattia.

La consapevolezza dell'esistenza di una fibrosi cistica dell'adulto ha portato anche a diagnosticare più frequentemente in questa fascia di età. Salvo eccezioni, le forme di fibrosi cistica diagnosticate nell'adulto sono di gravità inferiore rispetto a quelle diagnosticate in età pediatrica, ma hanno comunque caratteristiche di evolutività analoghe alle forme diagnosticate più precocemente. Anche nelle forme di malattia, meno gravi, diagnosticate in età adulta, i $\frac{3}{4}$ dei decessi osservati sono causati da problematiche di tipo respiratorio (4) (fig. 3).

Inoltre gli adulti hanno un rischio maggiore di sviluppare patologie oncologica, soprattutto a livello intestinale. I soggetti trapiantati naturalmente sono più a rischio, essendo sottoposti ad

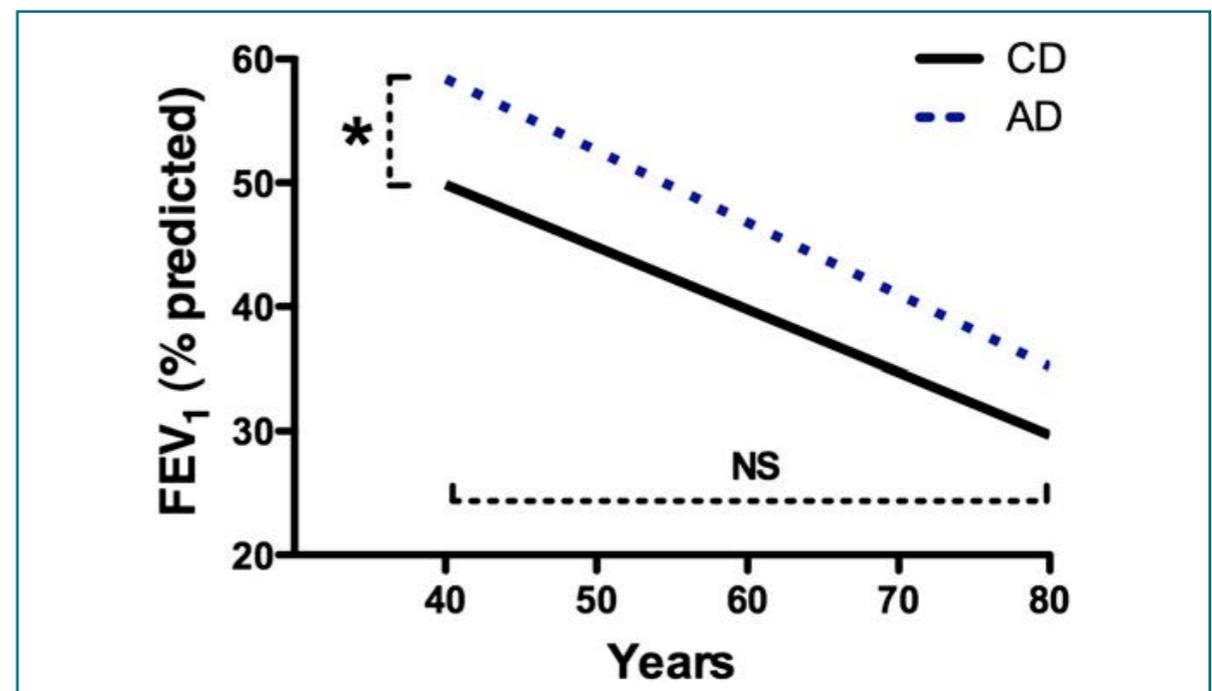


Figura 3

una terapia immunosoppressiva, ma anche nei non trapiantati si trova un rischio ad esempio sei volte superiore di sviluppare tumori al colon, (5).

La gestione del paziente adulto

Nel 2004 l'ECFS (European Cystic Fibrosis Society) ha pubblicato un primo documento sugli "Standards of care for Cystic Fibrosis". Questa pubblicazione è stata rieditata 10 anni dopo, per mezzo di una Consensus Conference che ha portato una quarantina di esperti europei ed extra-europei a pubblicare tre documenti (6-8). Il primo di questi ("Framework for the Cystic Fibrosis Center") fornisce informazioni su come deve essere strutturato logisticamente un centro per fibrosi cistica e quali devono essere le competenze specifiche per ogni figura professionale. Il secondo ("Best practice guidance") risponde alle necessità della gestione pratica del paziente, considerando le varie tipologie di espressione fenotipica (è previsto un update di questo documento per il prossimo anno). Il terzo, invece ("Quality Management in Cystic Fibrosis") affronta le tematiche relative alla gestione della Qualità nell'erogazione dei servizi e delle cure per la malattia.

Queste pubblicazioni fanno riferimento, indifferentemente, alla fibrosi cistica pediatrica e dell'adulto.

Sulla fibrosi cistica nell'adulto, invece, ha lavorato specificamente una task force congiunta dell'ERS (European Respiratory Society) e dell'ECFS, che si è occupata principalmente ma non esclusivamente di logistica, di proiezioni sul numero degli adulti nel tempo e di formazione di medici con le competenze per seguire pazienti adulti con fibrosi cistica (9).

In Italia la Società Italiana Fibrosi Cistica e la Lega dei pazienti hanno prodotto, già da qualche tempo, un manuale per l'autovalutazione e la revisione tra pari della qualità dei centri per la fibrosi cistica (10).



GUARDA IL VIDEO

Alcune pubblicazioni hanno documentato a livello europeo una discrepanza tra le raccomandazioni riportate nei documenti sopra indicati e la realtà: è stata osservata infatti un'elevata variabilità dell'adesione alle linee guida a seconda dell'area geografica analizzata, un trend sul quale il fattore economico ha influito molto (11). La situazione continuerà ad essere monitorata, soprattutto in vista degli aggiornamenti nelle prossime pubblicazioni.

La situazione attuale in Italia

Ad oggi, sono presenti nel nostro Paese solo tre centri dedicati esclusivamente alla cura degli adulti con fibrosi cistica: due di questi si trovano all'interno di reparti di pneumologia e uno all'interno di un reparto di geriatria. A Firenze gli adulti sono seguiti in un reparto di malattie infettive, in parte dal personale nel centro pediatrico. A Verona il centro è unico, quindi misto, anche se gli adulti sono seguiti da personale dedicato. Di fatto la grande maggioranza dei centri sono o pediatrici o misti, quest'ultimi che seguono sia bambini che adulti (**fig. 4**).



Figura 4

Lo scorso anno, la Società Italiana e la Lega per la Fibrosi Cistica hanno pubblicato un Libro Bianco che ha cercato di fotografare le modalità di cura della fibrosi cistica dell'adulto nel nostro Paese (12). Per assolvere a questo obiettivo, il libro ha raccolto dati provenienti da due strumenti di rilevazione: 1) un questionario rivolto ai professionisti e inviato a Centri Fibrosi Cistica presenti sul territorio nazionale (18 centri comprendenti sia quelli dedicati specificatamente agli adulti che quelli misti, per un totale di 2.300 pazienti adulti); 2) un questionario per i pazienti (circa 800).

Focalizzando l'attenzione sui risultati principali, dal primo questionario è emerso che:

- Il numero di pazienti che necessita di ricoveri ospedalieri di lunga durata (>1 mese) aumenta con l'età rispetto a quelli pediatrici
- Il numero di pazienti che necessitano di trapianto è maggiore nei pazienti adulti rispetto a quelli pediatrici
- Il numero di pazienti adulti in terapia insulinica o con bisfosfonati e quello dei soggetti in politerapia è superiore a quello osservato nei pazienti pediatrici
- Il numero di centri interpellati che prevedeva la presenza di strutture ambulatoriali e di degenza separati dai reparti pediatrici era la minoranza

Quanto al secondo questionario, rivolto ai pazienti, è emerso che:

- la maggior parte non ha riscontrato problemi derivanti dall'essere seguiti insieme ai bambini affetti da fibrosi cistica, pur ritenendo tale situazione non ottimale
- con l'avanzar degli anni si riduce il peso della famiglia nella condivisione degli aspetti decisionali legati alla cura
- mediamente, i pazienti hanno dichiarato di essere seguiti da personale ben preparato, anche se viene spesso sottolineata la mancanza di alcune figure professionali - personale medico e paramedico - specifiche per la loro età (il 36% dei pazienti adulti è risultato essere seguito da medici pediatri).

Lo scenario italiano e le prospettive di sviluppo

L'Italia è l'unico paese al mondo ad avere una legge specifica per la fibrosi cistica: la legge 548 del 1993, che oltre ad aver dato l'avvio all'istituzione dei centri per la fibrosi cistica, fornisce indicazioni in merito al loro ruolo e alle competenze assegnate, nonché sulle modalità di finanziamento.

Il centro per fibrosi cistica si connota per un livello di complessità superiore rispetto ad un reparto standard, perché dovrebbe comprendere, stando alla legge, competenze di consulenza genetica, uno stretto collegamento con il sistema di screening neonatale della patologia, nonché con la diagnostica molecolare e servizi di o accessibilità a fisiopatologia e fisioterapia respiratoria. Assistente sociale e psicologo sono figure professionali che dovrebbero essere parte integrante e non esterna al centro.

Cosa consiglia l'ERS in merito alla gestione logistica specifica del pazienti adulto con fibrosi cistica?

Stando alle indicazioni pubblicate al riguardo, ERS raccomanda (9):

- L'avvio di un programma di transizione fluida dal centro pediatrico al centro per adulti, programma che coinvolga sempre le figure professionali del centro adulto che prenderanno in cura i nuovi pazienti.
- Un'attenzione particolare agli aspetti psicosociali
- L'attenzione alle diagnosi tardive, che non sono rare, e che meritano un follow-up analogo alle diagnosi pediatriche.
- Uno stretto rapporto con un centro trapianti.
- La soluzione ideale indicata dall'ERS prevede che i pazienti adulti siano seguiti un centro dedicato o che comunque, si debba assicurare nei centri misti la possibilità di essere seguiti da medici specializzati per questa fascia di età (se possibile, soprattutto da pneumologi).



 **GUARDA IL VIDEO**

Un centro per la fibrosi cistica dell'adulto dovrebbe contare su un facile accesso ad una serie di consulenti (epatologo, nefrologo, genetista, endocrinologo), essere possibilmente dislocato presso una struttura vocata anche ad attività di ricerca e formazione, meglio se di natura universitaria. Inoltre per evitare l'insorgenza di cross-infezioni tra i vari pazienti, si raccomanda la degenza in stanze singole con bagno.

Da ultimo, le raccomandazioni di questa Task Force propongono il soddisfacimento di un determinato rapporto numerico tra la figura professionale coinvolta e il numero di pazienti adulti seguiti.

A quest'ultimo riguardo, tuttavia, va sottolineato come, ad oggi, siano pochi i centri in grado di fornire questo livello di assistenza ottimale: c'è ancora da lavorare perché tutto quanto affermato in queste raccomandazioni si realizzi nella pratica.

Riassumendo

Rispetto agli anni '50-'60, la situazione attuale dei pazienti affetti da fibrosi cistica è nettamente migliorata. Tuttavia, con-

frontando i dati con la distribuzione della popolazione generale, i margini di miglioramento sono ancora notevoli.

Stando ad alcune stime, nel prossimo decennio avremo nel nostro Paese 2.000 pazienti adulti in più con fibrosi cistica. Ciò provocherà, inevitabilmente, problemi di integrazione nei reparti ospedalieri esistenti, che vanno preventivati e risolti.

La possibilità di integrare tutti questi pazienti nei centri attuali per la cura della fibrosi cistica, per lo più dislocati nei reparti o negli ospedali pediatrici, appare irrealizzabile. Quanto ai centri misti, inevitabilmente diventeranno sempre più strutture dedicate agli adulti con una componente pediatrica progressivamente minoritaria.

Un'altra problematica emergente sarà quella della gestione delle cronicità nei reparti (soprattutto di pneumologia) che attualmente sono maggiormente tarati su un turnover di pazienti con patologie acute.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Dodge JA et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):522-6. Epub 2006 Dec 20.
- 2) Isaacs D. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the USA. *J Paediatr Child Health.* 2017 Sep;53(9):922.
- 3) Burgel PR et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J.* 2015 Jul;46(1):133-41.
- 4) Nick JA et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):614-26.
- 5) Simmonds NJ et al. Growing old with cystic fibrosis - the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med.* 2009 Apr;103(4):629-35.
- 6) Conway S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014 May;13 Suppl 1:S3-22.
- 7) Smith AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014 May;13 Suppl 1:S23-42.
- 8) Stern M et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014 May;13 Suppl 1:S43-59.
- 9) <http://erj.ersjournals.com/content/47/2/420>
- 10) <http://www.sifc.it/contenuti/documenti/manuale-l%E2%80%99autovalutazione-e-la-revisione-esterna-fra-pari-della-qualit%C3%A0-dei>
- 11) Colombo C et al. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S7-15.
- 12) <http://www.sifc.it/contenuti/documenti/libro-bianco-gli-adulti-con-la-fibrosi-cistica-italia>



Box - Fibrosi cistica: obiettivo personalizzare le cure

Il numero di pazienti adulti con fibrosi cistica sta crescendo in modo importante. In tutta Europa, e in Italia in particolare, i pazienti adulti sono ormai più numerosi dei bambini. Ciò grazie al miglioramento della gestione da parte dei pediatri, alla disponibilità di nuovi farmaci e al miglior uso delle tecniche di gestione della malattia.

La fibrosi cistica è causata da mutazioni del gene *CFTR*, che codifica per una proteina denominata Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, un canale ionico deputato soprattutto a trasportare il cloro attraverso le membrane cellulari a livello della membrana apicale di cellule delle vie aeree, del pancreas, dell'intestino, delle ghiandole sudoripare, delle ghiandole salivari e dei vasi deferenti.

Tali mutazioni (se ne conoscono più di 2000) portano a uno squilibrio ionico e, di conseguenza, a un maggior riassorbimento di sodio e acqua dalle pareti delle vie aeree. I secreti prodotti sono molto densi e poveri di acqua. Per esempio, il muco prodotto dalle cellule epiteliali dei bronchi è più denso del normale.

Dopo l'identificazione delle mutazioni che causano la malattia sono iniziati una serie di studi per lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di correggere il difetto di base della malattia. Questi farmaci possono essere suddivisi in categorie. Vi sono farmaci che ripristinano la sintesi della proteina CFTR

in presenza di mutazioni di stop (mutazioni di classe I), farmaci "correttori" che impediscono la distruzione di una proteina CFTR con struttura anomala (mutazioni di classe II) e "potenziatori" che potenziano l'attività residua di CFTR (mutazioni di classe III).

Per quanto appena detto, il futuro della gestione terapeutica della fibrosi cistica si caratterizzerà per la tendenza, già verificata in altre aree terapeutiche, alla personalizzazione delle cure.

“La fibrosi cistica – ricorda ai nostri microfoni il dott. **Carlo Castellani** (Responsabile del Settore Adulti e del Centro Ricerca Clinica del Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica, AOU Verona) è una malattia che, anche nell'adulto, si caratterizza per l'elevata eterogeneità. Per quanto sia noto che la fibrosi cistica abbia una modalità di trasmissione autosomica recessiva prevedibile, la sua manifestazione clinica è oggetto di estrema variabilità, dipendendo sia dal tipo di mutazioni ereditate che da altre variabili genetiche, epigenetiche ed ambientali”.

Nuove terapie mutazione-specifiche che correggono il deficit di funzione proteica all'origine della malattia stanno emergendo. Una migliore conoscenza del ruolo di altri geni coinvolti nello sviluppo della malattia potrà pure essere d'aiuto per un approccio individualizzato al trattamento.

Bronchiectasie, gli sviluppi dei registri EMBARC e IRIDE

Articolo tratto dalla relazione del **prof. Francesco Blasi**
Ordinario di Malattie respiratorie all'Università degli Studi di Milano

La bronchiectasia è una malattia in cui si riscontra una dilatazione irreversibile di una porzione dell'albero bronchiale. Causa tosse, produzione di catarro e infezioni respiratorie ricorrenti. Altri sintomi includono mancanza di respiro, tosse con sangue e dolore toracico, astenia, respiro sibilante, dispnea.

Col tempo i danni possono diventare così gravi da ostacolare il passaggio dell'aria attraverso le vie aeree (insufficienza respiratoria) e creare problemi all'ossigenazione di tutti gli organi e tessuti dell'organismo.

Le bronchiectasie hanno cause diverse: malattie genetiche, come la fibrosi cistica e le discinesie ciliari; problemi immunitari con deficit di produzione di anticorpi; infezioni respiratorie gravi, tubercolosi, pertosse, virus respiratorio sinciziale. Circa il 40% delle bronchiectasie ha però una causa ignota e in questi casi vengono definite come idiopatiche.

In Italia si stima che più di 100mila persone siano affette da bronchiectasie, con un'incidenza pari a 10mila nuovi casi all'anno. Le conoscenze in tema di bronchiectasie sono però ancora poche, con una epidemiologia ancora vaga a causa del numero inadeguato di studi. In tale contesto, i registri epidemiologici rappresentano una delle iniziative più utili alla comprensione della malattia, offrendo agli specialisti una inestimabile risorsa di informazioni.

Sono questi i temi al centro della relazione che il prof. **Francesco Blasi**, Ordinario di Malattie respiratorie all'Università degli Studi di Milano, ha tenuto a Milano in occasione del congresso annuale dell'ERS.

I registri americani, quello europeo (EMBARC) e quello italiano (IRIDE), confermano un aumento della prevalenza e dell'incidenza della malattia con il progredire dell'età. Tuttavia, come per i dati di molte altre malattie che si trovano improvvisamente sotto i riflettori, la fibrosi polmonare idiopatica ne è un esempio, si assiste a un dato in crescita che non riflette la realtà effettiva, quanto piuttosto una maggior conoscenza della malattia stessa. Si suppone quindi che i dati attuali dai registri siano ancora sottostimati.

La malattia ha un forte impatto sulla aspettativa di vita, paragonabile a quello della sclerosi multipla: a 10 anni dalla diagnosi il 25% dei pazienti è deceduto. Anche il peso economico della malattia è molto elevato, si stima sia superiore ai 13mila dollari/anno per paziente e quindi superiore a quello della BPCO.



La buona gestione parte da una corretta definizione eziologica

La gestione della malattia inizia dalla corretta identificazione eziologica della malattia, in maniera da poter intervenire adeguatamente sulla porzione di pazienti con eziologia trattabile così come andare ad indagare sulle problematiche specifiche della malattia con i trial clinici.

Secondo i dati presenti in letteratura, la maggior parte (circa il 60%), delle bronchiectasie, sarebbe idiopatica ma in realtà, seguendo correttamente la *flow chart* diagnostica, il numero delle bronchiectasie di origine non conosciuta scende notevolmente.

La conoscenza della natura eziologica della malattia è anche importante quando si impostano degli studi clinici in cui si valuta un determinato approccio farmacologico.

Nel porre la diagnosi, innanzitutto bisogna escludere la presenza di fibrosi cistica (non di rado diagnosticata in pazienti adulti). «Nel nostro centro - ha detto Blasi- ogni anno registriamo tra le 20 e le 30 diagnosi di fibrosi cistica dell'adulto. Quindi, nei pazienti che presentano bronchiectasie la prima cosa da fare è escludere la fibrosi cistica che ha uno suo percorso di trattamento ben definito.»

Poi bisogna risalire all'eziologia, le possibili cause di bronchiectasie sono molteplici, definire l'approccio e un trattamento specifico e nel frattempo -importante- valutare eventuali comorbidità. Si stabilisce la gravità della malattia e i fenotipi clinici.

L'approccio clinico prevede l'eliminazione delle cause, il miglioramento della clearance bronchiale, ad esempio con la fisioterapia, che ha un grosso impatto sul percorso e il trattamento del paziente. «Nel nostro reparto - dice Blasi - abbiamo istituito un reparto di fisioterapia che ha cambiato la storia clinica dei pazienti. Avere i fisioterapisti che lavorano nel gruppo multidisciplinare

che si occupa delle malattie dell'apparato respiratorio cambia l'approccio che noi abbiamo con i nostri pazienti e la storia naturale della loro malattia.»

Nella gestione delle bronchiectasie è fondamentale il controllo dell'infezione, con una terapia di eradicazione e di soppressione dell'infezione anche ricorrendo ai vaccini, e il controllo delle funzioni polmonari.

Da qui l'utilità del trattamento con antiinfiammatori, antibiotici inalatori e macrolidi.

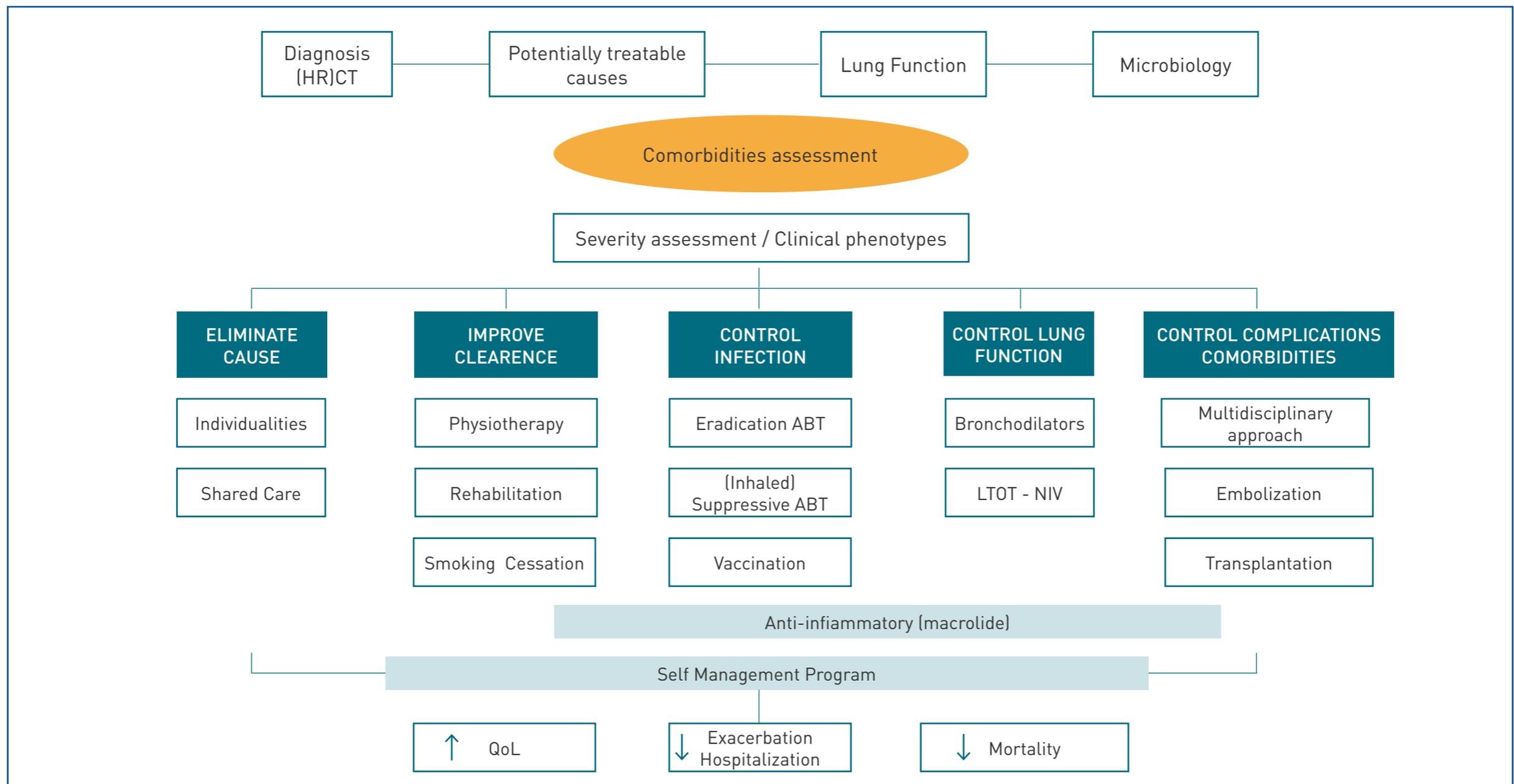
«Bisogna puntare a una riduzione delle riacutizzazioni, al miglioramento della qualità della vita e alla riduzione della mortalità- ha detto Blasi. Identificare le comorbidità è di primaria importanza in quanto un loro controllo esso migliora notevolmente la storia naturale del paziente.»

«Dobbiamo tener presente che la malattia non è facile da gestire -dice ancora Blasi - abbiamo diversi aspetti di cui tenere conto. Dalla diagnosi radiologica, alla diversità di presentazione clinica, alle diversità della funzione polmonare. Anche se la gran parte dei pazienti presenta una forma ostruttiva, possono esserci pazienti con funzione polmonare normale. La microbiologia fa la differenza. Analogamente alla fibrosi cistica, anche

Treatable Causes/Different management

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Cystic fibrosis | 7. Airway obstruction |
| 2. Post-obstructive | 8. Inflammatory Bowel Disease |
| 3. Immunodeficiency | 9. Autoimmune Diseases |
| 4. ABPA | 10. Aspiration |
| 5. NTM | 11. Ciliary dysfunction |
| 6. Alpha1-antitrypsin deficiency | |

Etiology of bronchiectasis



Bronchiectasis Management

qui lo *Pseudomonas* è un agente infettivo importante, ma ci sono pazienti portatori di altri patogeni come l'*Haemophilus*. Va valutata attentamente anche l'eziologia. Se abbiamo di fronte a noi un paziente con artrite reumatoide o aspergilloso, il nostro approccio sarà ben diverso.»

Bisogna quindi tener presente il tipo di bronchiectasie che presenta il paziente, qual è l'espressione clinica e quindi qual è il possibile percorso del paziente. Questo porta a inserire l'approccio microbiologico con la gestione complessiva del paziente.

Come si stabilisce la di gravità di malattia

Attualmente lo score che più adatto a definire la gravità del paziente è il "Bronchiectasis Severity Index (BSI)", messo a punto dal gruppo di Dundee del dr. James D. Chalmers e colleghi e a cui ha molto contribuito il prof. Stefano Aliberti che lavora nel gruppo di Blasi, come è stato confermato da una serie di trial clinici.

Il BSI utilizza una combinazione di caratteristiche cliniche, radiologiche e microbiologiche, ed è un forte predittore di morbidità e mortalità che prevede a uno e a quattro anni (Chalmers et

al 2014) per i pazienti con bronchiectasia non dovuta a fibrosi cistica. Questo strumento di valutazione della gravità fornisce anche eccellenti previsioni per ricoveri ospedalieri, esacerbazioni e qualità della vita dei pazienti. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio può essere molto utile per guidare il processo decisionale del clinico, come la frequenza e l'intensità del follow-up e l'uso di terapie antibiotiche croniche.



EMBARC

The European Bronchiectasis Registry

EMBARC, il registro europeo delle bronchiectasie

Nato nel 2012, lo European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration, abbreviato in EMBARC, è, fondamentalmente, un registro europeo che raccoglie dati provenienti sia dai registri dei paesi europei che quelli caricati spontaneamente dai singoli centri. In Italia, questo passaggio di caricamento viene effettuato in tempo reale tramite l'inserimento dei dati sul database italiano che li trasferisce "tradotti" poi nel registro in europeo. Il registro italiano ha infatti una piattaforma con una cartella clinica che è corrispondente alla cartella clinica di ENBARC.

Questo registro consente di valutare in maniera accurata la prevalenza della malattia e conoscere meglio la tipologia di pazienti che ne sono colpiti. Nel congresso di Milano sono state presentate le linee guida per le bronchiectasie che mettono in luce anche le carenze nella conoscenza della malattia e quali sono le aree di ricerca più importanti.

Il registro EMBARC unisce vari enti, anche l'iABC (inhaled Antibiotics in Bronchiectasis and Cystic Fibrosis), un progetto a li-

vello europeo che ha avuto a disposizione oltre 50 milioni di euro di finanziamento della Comunità europea finalizzati allo sviluppo di nuovi trattamenti inalatori che possano migliorare la vita dei pazienti affetti da due importanti malattie dell'apparato respiratorio, come la fibrosi cistica e le bronchiectasie.

Oltre ai dati Europei, il database riceve anche i dati dai database americani e australiani. Recentemente, è nato anche EMBARC India, per cui il database EMBARC consente di avere una visione internazionale della malattia.

Il valore "operativo" dei registri

Dal punto di vista della gestione del paziente, il registro dà la possibilità di registrare la prevalenza, di mettere in evidenza l'eziologia della malattia, valutare lo stato dei pazienti, consolidare lo stato delle conoscenze, ma soprattutto evidenziare le carenze della conoscenza della malattia, i "gap" e le domande della ricerca ancora da affrontare.

Quest'ultimo punto è molto importante per il fatto che il registro aiuta a coordinare gli sforzi della ricerca dei vari centri in una stessa direzione e sulle domande che sono state individuate dagli esperti, consentendo di sviluppare una *road map* della ricerca nel campo delle bronchiectasie.

Dal punto di vista della ricerca, la disponibilità di questo database permette di individuare i pazienti più adatti per entrare negli studi clinici, che potranno essere quindi pazienti veramente rappresentativi della malattia nella *real life*, piuttosto che quelli selezionati per studi randomizzati controllati che spesso compromettono il successo degli studi stessi.

Punto di partenza e obiettivi

L'utilizzo dei registri ha permesso di identificare le carenze nelle conoscenze e stabilire un ordine di priorità di importanza delle varie aree di studio sulle bronchiectasie, come descritte in una

recente pubblicazione, che per la prima volta ha incluso, oltre al parere degli esperti, anche quello degli stessi pazienti, le cui priorità non sempre corrispondono. Si sono potute inoltre raffinare alcune definizioni, come quella di "riacutizzazione" che sono fondamentali per il disegno e la conduzione dei trial clinici.

Il registro in numeri

Con l'inaugurazione di EMBARC nel 2012 ci si poneva il traguardo del raggiungimento di una soglia di 10mila pazienti entro il 2019, ma già oggi, nel settembre del 2017, possiamo riconoscere il successo e l'interesse riscosso dall'iniziativa, con dati raccolti per ben 9980 pazienti, con due anni di anticipo rispetto alle previsioni.

L'importanza del registro e delle attività che ne scaturiscono è evidente, tanto che l'ERS ha deciso di trasformare EMBARC da una CRC (Clinical Research Collaboration) dell'ERS qual era, a un database ERS a tutti gli effetti, completamente gestito dalla società europea sotto il nome di "EMBARC 2". Questo passaggio formale, che sarà operativo dal prossimo novembre, garantirà la sopravvivenza di EMBARC, con finanziamenti adeguati al suo mantenimento a lungo termine.

Dal registro all'operatività

Tra i vari progetti nati grazie al registro, citiamo quello sui micobatteri non-tubercolari (di cui conosciamo ben poco nei soggetti con bronchiectasie o con fibrosi cistica), una malattia finora orfana e la cui importanza è emersa proprio grazie al database EMBARC.

Nel luglio di questo anno, in occasione del secondo meeting della World Bronchiectasis presso l'Università Statale di Milano, si è tenuta una sessione di lavoro con i pazienti per definire insieme a loro gli *unmet patient needs*.

Importante, infine, anche la decisione dell'ERS di dotare l'EMBARC di un sistema di bio-banking (già in essere a Dundee e a

Milano) per poter avere a disposizione oltre al dato clinico anche il campione biologico per analizzare e capire meglio la malattia.

IRIDE, il braccio operativo italiano

In Italia, il corrispettivo di EMBARC è il registro IRIDE che passa attraverso la Società Italiana di Pneumologia e che ad oggi (settembre 2017) include circa 552 pazienti, su 28 centri nazionali. I primi risultati elaborati dal registro italiano sono già disponibili in varie pubblicazioni, e anche in questo caso la creazione del registro ha evidenziato alcuni punti critici nell'ambito della gestione della malattia.

Prima tra tutte, emerge la diversità nello screening, in particolare per il numero di centri che eseguono lo screening come previsto dalle linee guida inglesi, le uniche esistenti. In Italia, sono solo il 20% dei centri esegue i test specifici che permettono di arrivare a una diagnosi certa, il che spiega l'alto numero di bronchiectasie diagnosticate come "idiopatiche". Questo dato evidenzia la necessità di dotarsi di un PDTA comune per uniformare l'approccio come è stato fatto per l'asma grave e altre malattie.



IRENE, network italiano per lo studio delle infezioni polmonari da NTM

Per finire, Blasi si è soffermato sulle infezioni polmonari da micobatterio non tubercolare (NTM). Si tratta di un ampio gruppo di micobatteri che abbiamo imparato a conoscere soprattutto negli ultimi 10-20 anni, e che causano infezioni polmonari accompagnate da una sintomatologia subdola e cronica, definiti micobatteri non tubercolari. Sono micobatteri spesso difficili sia da diagnosticare che da trattare e manca una forte evidenza scientifica a supporto.

Sulla scia del successo dei registri poc' anzi descritti e sulla base della consapevolezza dell'assenza di forti evidenze sia di carattere epidemiologico che clinico e di gestione di questa malattia, lo scorso mese di maggio in Italia è nato l'osservatorio nazionale delle micobatteriosi polmonari non tubercolari nei soggetti adulti (IRENE).

L'idea di IRENE è nata da una collaborazione tra colleghi pneumologi e infettivologi distribuiti su territorio nazionale. Il Policlinico di Milano si è fatto promotore del registro che ad oggi raccoglie variabili demografiche, cliniche, radiologiche, microbiologiche, di trattamento e di follow-up dei pazienti adulti affetti da micobatteriosi polmonare non tubercolare. All'interno del registro vengo-

no raccolte variabili specifiche per quattro categorie di pazienti: soggetti immunocompetenti con bronchiectasie, pazienti immunodepressi, inclusi HIV positivi, soggetti affetti da fibrosi cistica e coloro che sono stati sottoposti a trapianto di polmone.

Questo registro ha ricevuto il patrocinio della SIP, dell'AIPO, della SIMI e SIFC. IRENE è in pochi mesi di attività ha raccolto i dati su 25 pazienti, un numero già significativo tenendo conto del numero non elevato di pazienti colpiti dalla malattia. Di recente, il registro europeo sulle infezioni da NTM ha chiesto di poter utilizzare la cartella clinica italiana, un riconoscimento per il lavoro svolto nel nostro Paese.

Manuella Walker

BPCO: la pneumologia italiana al lavoro per l'aggiornamento delle raccomandazioni

Articolo tratto dalla relazione del **prof. Stefano Centanni** *Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore del Dipartimento di Pneumologia dell'Ospedale San Paolo di Milano*

“Questo e il prossimo anno saranno importanti per definire al meglio la posizione italiana sulla gestione della BPCO.” Così **Stefano Centanni**, Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore del Dipartimento di Pneumologia dell'Ospedale San Paolo di Milano, ha introdotto la sua presentazione intitolata “La gestione clinica integrata della BPCO” tenutasi al Congresso ERS 2017 di Milano e incentrata sull'aggiornamento delle raccomandazioni italiane sulla gestione della BPCO.

Molto lavoro è stato fatto e altro è in corso di finalizzazione. All'inizio del 2017 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto relativo ai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), che ha inserito la BPCO tra le patologie sociali. Una corretta definizione della diagnosi è fondamentale, per permettere l'esenzione dal ticket dei pazienti in stadio moderato, grave e molto grave (la classificazione verrà effettuata tramite il grado di ostruzione funzionale). “È gratificante” spiega Centanni “che sia stata recepita la visione di centralità degli apparati cardio-respiratorio: ciò consentirà l'utilizzo di molti esami funzionali per il follow-up. Il fatto poi che i LEA siano aggiornabili annualmente permetterà l'aggiunta di esami, come la Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), attualmente non presente.”



Prof. Stefano Centanni

Raccomandazioni italiane sulla terapia della BPCO, oggi cosa è cambiato?

 **GUARDA IL VIDEO**

Inoltre è in via di finalizzazione, sarà pronto probabilmente alla fine di quest'anno, un documento redatto in collaborazione con AIFA che conterrà le raccomandazioni per l'utilizzo delle terapie nella BPCO. Gli esperti pneumologi che hanno collaborato con le autorità sono Giorgio Canonica, Responsabile Centro Medicina Personalizzata, Asma e Allergologia dell'Humanitas, Rozzano (MI) e Francesco Blasi, Direttore della Pneumologia al Policlinico di Milano e professore ordinario di malattie dell'apparato respiratorio all'Università degli Studi di Milano.

In questo contesto, la SIP (Società Italiana di Pneumologia) e l'AIPO (Associazione Italiana di Pneumologi Ospedalieri) hanno deciso di aggiornare le raccomandazioni in materia di BPCO. Il precedente documento, pubblicato nel 2013 è la base di partenza per la revisione: “Conteneva punti molto positivi” ha di-

chiarato Centanni “ma alcune parti devono essere aggiornate, soprattutto per ciò che riguarda i modelli assistenziali. In Italia, le Regioni sono autonome rispetto al Ministero nell’erogare le prestazioni sanitarie e nel definire i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) ed è necessario trovare criteri comuni che possano essere poi applicati nelle singole realtà. I lavori procedono in perfetta sintonia e quindi confido che si possano concludere in tempi brevi”.

Prevenzione: un punto fondamentale

“Il nuovo documento darà grande enfasi all’attività anti-fumo e al controllo dell’inquinamento atmosferico” precisa il professore “In Italia queste due attività sono piuttosto limitate e spetta ai medici sollecitare continuamente le autorità governative. In particolare l’inquinamento *indoor* è sottovalutato. Passiamo il 70% della nostra vita in ambiente confinato: ad esempio, la soglia di allarme per il PM10 è 50 mcg/m³ di aria, ma quando si fuma una sigaretta all’interno di una stanza di 12 m² il livello di PM10 sale a circa 800 mcg/m³”. Il fumo resta un fattore di rilevanza sostanziale: gli elevati costi sociali della BPCO, quali disabilità e mortalità, e quelli di altre patologie fra cui ictus, ischemia cardiaca, tumori dell’apparato respiratorio, sono tutti

correlati al fumo. “Tutta la pneumologia italiana deve mobilitarsi su questo punto. I Centri antifumo, seppur importanti, non possono risolvere il problema” afferma Centanni “Gestiscono 200-250 pazienti all’anno e il 30% dei soggetti che vi accedono smette di fumare; sono però numeri bassissimi rispetto all’entità del fenomeno, particolarmente in Italia dato che il nostro è il principale Paese europeo per abitudine al fumo, soprattutto nei teenager.”

La nuova definizione di BPCO

“Nella revisione del documento è stata inserita una definizione di BPCO a mio parere molto moderna” precisa il professore “la BPCO è una condizione patologica cronica caratterizzata da un’ostruzione delle vie aeree persistente e non completamente reversibile dovuta a diverse malattie”. Poter differenziare tra le varie patologie (bronchite cronica, bronchiolite, bronchiolite fibrosante, efisema centrolubulare, etc.) che affliggono l’apparato respiratorio e in particolare l’albero bronchiale è fondamentale per la prognosi e per la terapia. A tal proposito Centanni fa rilevare che “In Italia abbiamo bravissimi fisiopatologi respiratori, grazie ad una scuola di altissimo livello, il cui insegnamento è stato recepito da giovani professionisti ben preparati



e competenti. Il nuovo documento riprenderà alcuni concetti di fisiopatologia respiratoria che forse ultimamente sono stati un po' accantonati a causa di un'eccessiva semplificazione."

Conferma diagnostica con la spirometria semplice

Vi è completo consenso riguardo all'imprescindibilità della conferma diagnostica di BPCO tramite spirometria semplice. È un esame facile da effettuare e poco costoso, il cui uso va incentivato. Un rapporto FEV1/FVC x 100 (o indice di Tiffeneau) che si mantiene al di sotto dei limiti di normalità per 15-30 minuti dopo l'inalazione di un broncodilatatore (salbutamolo 400 µg) è sufficiente per confermare la diagnosi. "Si tratta di appropriatezza diagnostica che necessariamente precede l'appropriatezza terapeutica e questo è un argomento di assoluta serietà che la classe pneumologia deve proporre alle autorità regolatorie." Centanni inoltre sottolinea un dato inquietante: "Il 35% dei pazienti che assume regolarmente farmaci per la BPCO non ha mai fatto una spirometria, come se un soggetto che assuma un antipertensivo non si fosse mai fatto provare la pressione."

Il nuovo documento fa rilevare però che il ricorso al rapporto fisso di 0,7 (suggerito da alcune raccomandazioni internazionali) comporta dei rischi: questo valore, infatti, si modifica con l'età, sottostimando l'ostruzione in soggetti giovani (i più interessanti per poter effettuare una diagnosi precoce) e sovrastimandola in quelli anziani.

Una volta dimostrata l'ostruzione e confermato il sospetto clinico si passerà ad esami di secondo livello di pertinenza specialistica, quali il volume polmonare assoluto e residuo; tra questi fondamentale è la DLCO, un test che mostra lo stato di benessere del polmone profondo, il grado di iperinfiltrazione polmonare e della componente enfisematosa; è un esame utile anche nella diagnosi differenziale tra asma con ostruzione fissa e BPCO.

Nel documento verrà ribadito il ruolo fondamentale della medicina generale nell'intercettare i pazienti sulla base dei sintomi respiratori, dei fattori di rischio (primo fra tutti il fumo di sigaretta), utilizzando anche la "Carta dei rischi respiratori", uno strumento prezioso poco utilizzato nella pratica clinica italiana. Dopo che l'ostruzione è stata definita, si procederà ad uno studio dei volumi polmonari.

La gestione della BPCO

Le riacutizzazioni sono un momento importantissimo nella storia naturale della malattia: esse causano declino della funzione polmonare, comparsa di sintomi, ansia e isolamento del paziente, peggioramento della qualità di vita, determinano un aumento del rischio di ospedalizzazioni e di mortalità. "La definizione va ancora approfondita, attualmente è molto empirica e clinica, ma la loro prevenzione è un elemento chiave nella gestione della BPCO." sottolinea il professore.

La riabilitazione è un altro concetto di rilievo contenuto nel documento. "Il problema" rileva Centanni "è che attualmente l'offerta riabilitativa in Italia è a macchia di leopardo: funziona in alcune regioni, ma non in altre."

Il documento pone l'attenzione anche sui modelli assistenziali che permettono di gestire il paziente dall'inizio della malattia fino alle fasi terminali. In alcune Regioni (Lombardia, Emilia Romagna e Toscana) sono già stati implementati percorsi gestionali che permettono l'integrazione delle attività fra ospedale e territorio. Ciò è particolarmente necessario nelle patologie croniche come la BPCO.

Invecchiamento della popolazione e costi

La BPCO, essendo una patologia cronica degenerativa che interessa soprattutto gli anziani, aumenterà nel tempo con l'innalzarsi della vita media (nel 2036 in Italia si prevede un aumento notevole di anziani e di grandi anziani) e quindi aumenteranno quindi anche i relativi costi. In 6 anni, la spesa media per pa-

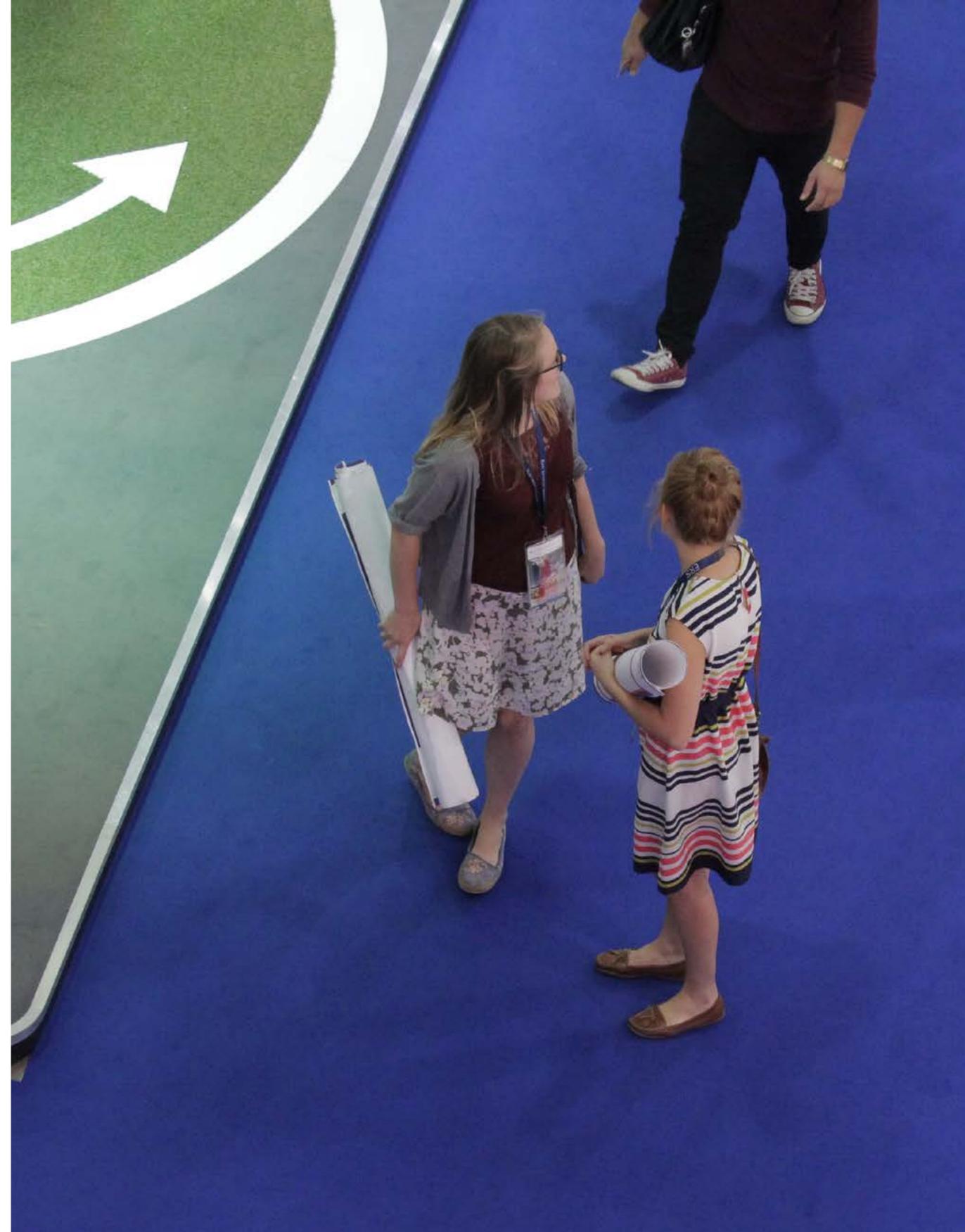
ziente BPCO/anno è passata da 1300 euro a 2700 euro, le ospedalizzazioni sono cresciute del 250% e i servizi ambulatoriali del 160%. La durata media della disabilità è di circa 10 anni e si allungherà ulteriormente. “Considerando la longevità sarà importante preoccuparsi anche della qualità di vita.” ha affermato Centanni.

Attenzione all'attività fisica

Il documento sarà aggiornato con un capitolo specifico relativo allo stile di vita, che riguarderà l'accesso alla prevenzione, la cessazione dal fumo di sigaretta, ma soprattutto l'attività fisica, il più importante predittore di mortalità per tutte le cause, anche nei pazienti con BPCO.

Centanni ha concluso il suo intervento comunicando che SIP e AIPO completeranno la revisione del documento includendo una specifica parte relativa alla terapia farmacologica.

Luisa Frevola



Fibrosi polmonare idiopatica: nuovi farmaci disponibili per la cura e molte speranze per il futuro

Articolo tratto dalla relazione del **prof. Luca Richeldi**

Professore ordinario di malattie dell'apparato respiratorio e dirigente medico responsabile della Pneumologia del Policlinico Gemelli, Roma

In meno di un decennio la ricerca scientifica ha modificato sostanzialmente la comprensione della patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e la sua gestione. Questo è quanto emerso dalla presentazione intitolata "Aggiornamento sulle ILD (Infiltrating Lung Diseases): l'esperienza italiana" che **Luca Richeldi**, professore ordinario di malattie dell'apparato respiratorio e dirigente medico responsabile della Pneumologia del Policlinico Gemelli, Roma, ha tenuto durante il Congresso ERS 2017 di Milano.

La IPF è una malattia polmonare cronica e progressiva che porta ad un graduale declino della funzionalità polmonare. Il tessuto sano viene sostituito da matrice extracellulare e l'architettura alveolare viene distrutta, compromettendo lo scambio di gas. Le sue cause non sono ancora completamente conosciute. Importanti novità però sono emerse negli ultimi anni, sia riguardo le modalità con cui ha origine questa malattia sia riguardo la terapia per migliorarne l'andamento. "Le ILD, un gruppo di patologie identificate come malattie interstiziali del polmone, sono malattie rare, cosiddette orfane, con una classificazione complessa, basata su criteri discutibili (in parte radiologici, in parte di anatomia patologica) e una nomenclatura che deve essere



Prof. Luca Richeldi

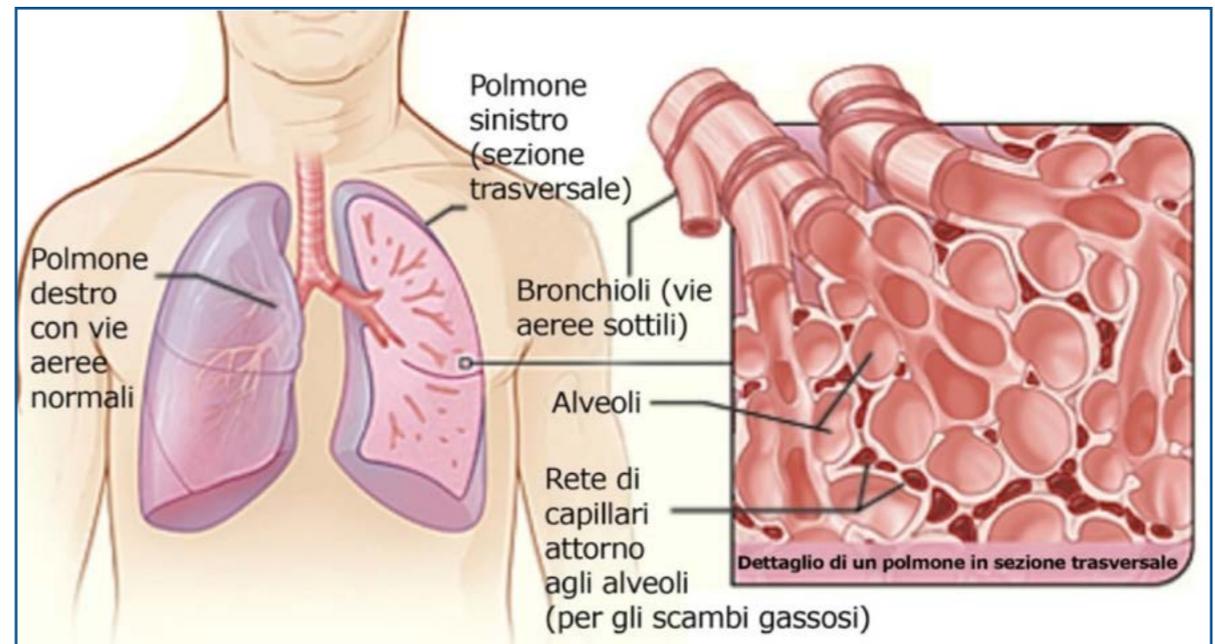
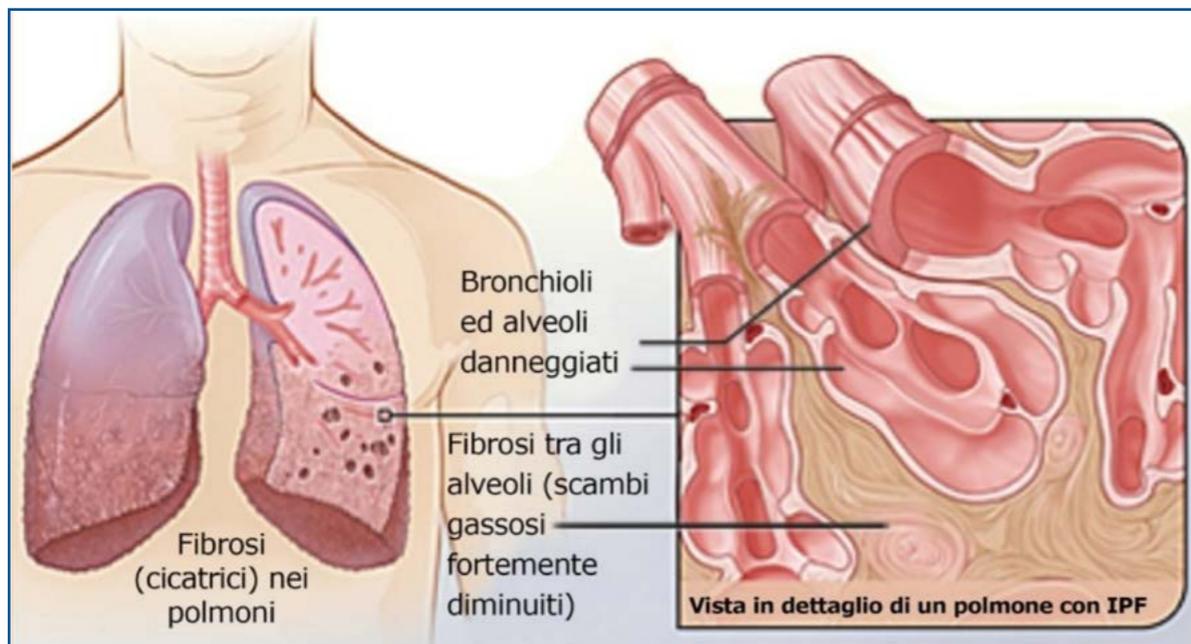
Fibrosi polmonare idiopatica: i progressi nella terapia

 **GUARDA IL VIDEO**

aggiornata. Fra queste, la IPF è la più frequente e rappresenta il problema clinico più rilevante" ha dichiarato Richeldi.

La patogenesi della IPF in 5 punti

I fattori genetici incidono per circa il 30% sullo sviluppo della IPF, considerata una malattia poligenica, non monogenica come la fibrosi cistica. Il corredo genetico insieme ai fattori ambientali (fumo, esposizioni ad agenti nocivi, etc.) determinano uno stato di malattia sub-clinica, che molti pazienti presentano per anni, anche decenni. Il processo è complesso: al microscopio le cellule epiteliali sembrano normali, in realtà l'epitelio è disfunzionale per una suscettibilità genetica intrinseca e per



micro-danni ricorrenti da varie cause. Questi fattori determinano la fase successiva della malattia, che è la fibrogenesi, in cui viene generato tessuto fibrosante. Ciò porta alla fibrosi vera e propria, in cui viene depositata matrice extracellulare con un sovvertimento dell'architettura polmonare. Si assiste poi al reclutamento dei fibroblasti che possono essere residenti o circolanti; essi aumentano la deposizione di collagene con ulteriore rimodellamento del polmone. Si formano quindi delle cavità e si instaura lo stato di brochiolizzazione. A questo punto il paziente è sintomatico. In questo processo, identificato molto recentemente, non compare mai l'infiammazione che non gioca nessun ruolo nella IPF. Ciò è fondamentale per la terapia, che non può essere più basata su corticosteroidi e immunosoppressori come era la terapia empirica in passato.

La diagnosi

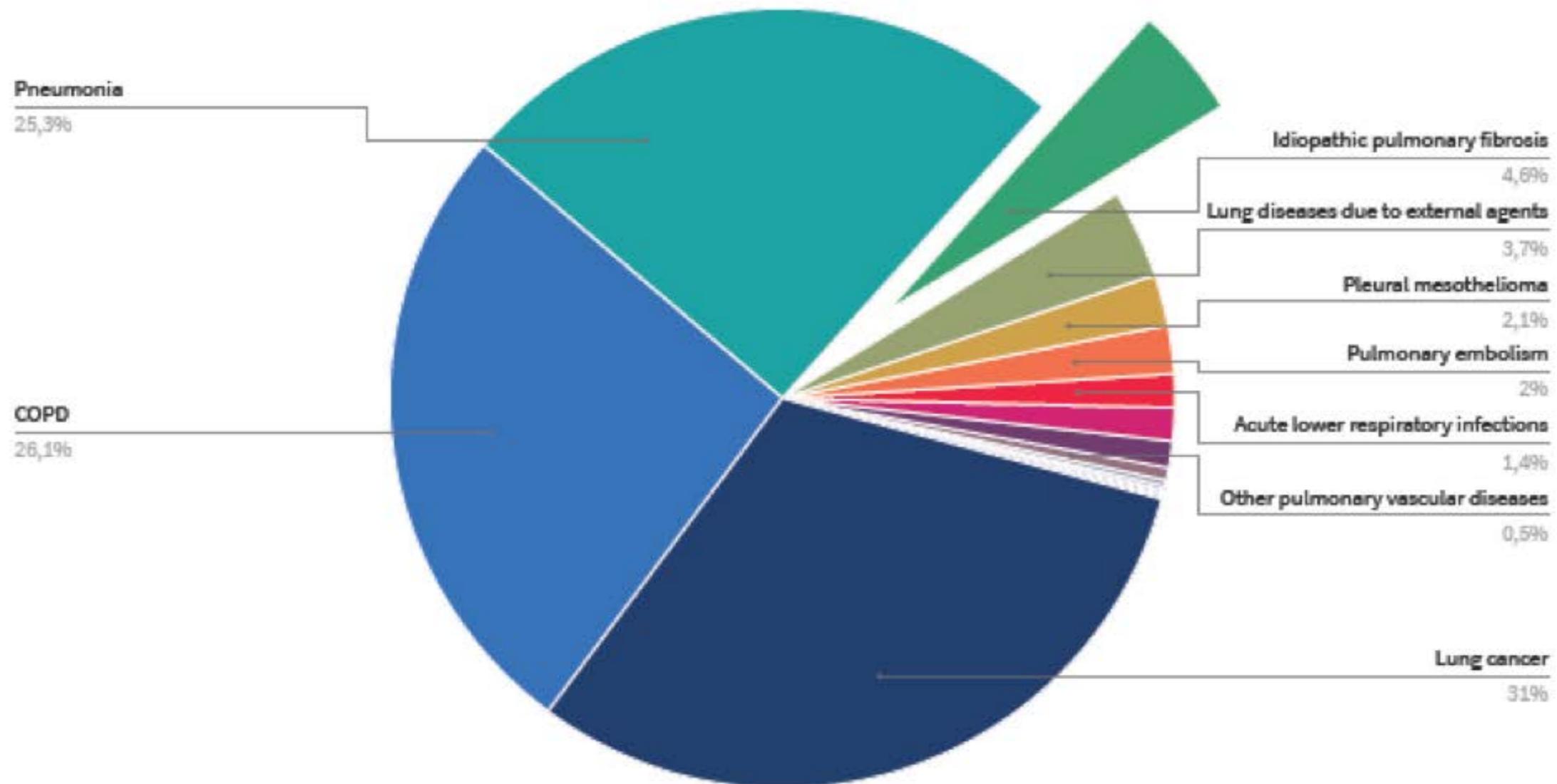
La mortalità di questi pazienti è simile a quella dei pazienti con tumore al polmone, con solo il 30% vivo a 5 anni dalla diagnosi. In realtà il periodo in cui il paziente è affetto da malattia è ben precedente alla diagnosi, che viene spesso fatta solo intorno ai 60-70 anni. Questo comporta un grande problema in quanto il tessuto polmonare in questa fase è già ampiamente compromesso. "In futuro bisognerà lavorare per poter effettuare dia-

gnosi precoci di malattia, attivando uno screening che ci consenta di identificare i malati quando sono ancora sub-clinici" afferma il professore. Per effettuare la diagnosi attualmente serve la TAC torace e, quando possibile, una biopsia polmonare chirurgica. Tre sono i fattori principali per cui non si riescono a identificare precocemente i pazienti: una presentazione clinica non specifica, la radiografia del torace non utile (nel 30% di pazienti con TAC patologica, la radiografia del torace è refertata come negativa) e i test di funzionalità respiratoria, cardine del follow up, ma non dirimenti in fase di diagnosi. "Il paziente tipo è un uomo di circa 65 anni, ex fumatore, con dispnea e tosse cronica, rantoli a velcro, TAC torace suggestiva di malattia e prove di funzionalità respiratoria generalmente restrittive ma anche miste (sono pazienti che spesso hanno BPCO)" ha precisato Richeldi.

Epidemiologia

Purtroppo non si conosce l'esatto numero di pazienti con IPF nei vari paesi del mondo. In passato, in Italia per le pneumopatie interstiziali era stato istituito il registro RIPID, pensato per poter rispondere a questo quesito. L'esperienza non è proseguita, dando comunque un'informazione in questo senso. Una ricerca della British Lung Foundation, fa registrare che nel 2012 in UK,

British Lung Foundation, mortalità nel 2012 in UK per cause polmonari



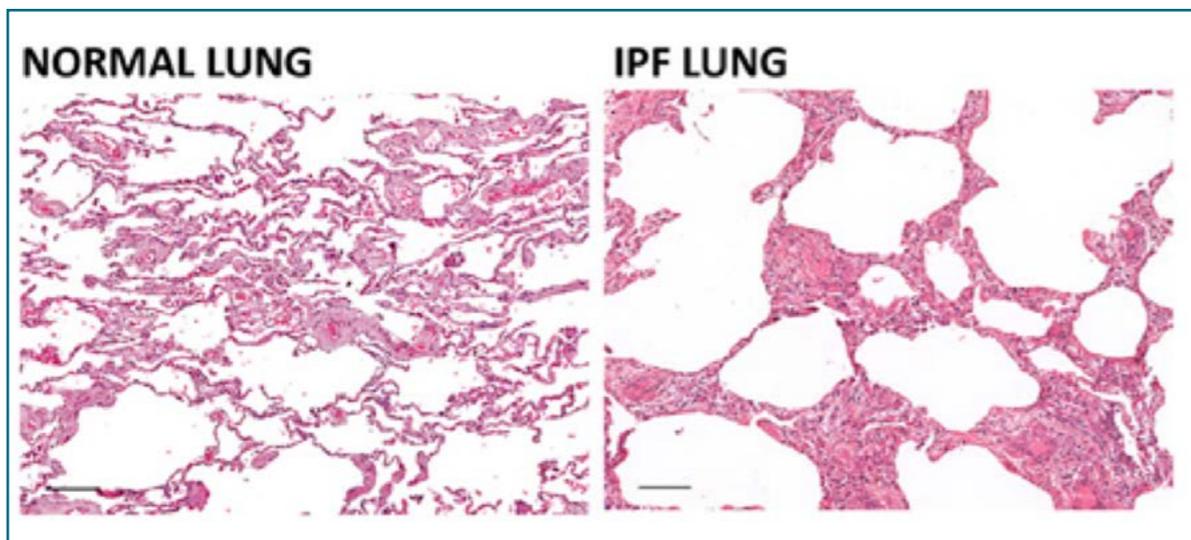
su tutti i decessi per problemi polmonari, il 31% era dovuto a cancro del polmone, il 26,1% a BPCO, il 25,3% a polmoniti e subito dopo il 4,6% a IPF: quindi questa è una malattia a bassa prevalenza, ma ad alta mortalità. Tra il 2010 e il 2012 si è anche assistito ad un incremento di incidenza di circa il 30%.

Richeldi specifica “Credo che ciò sia dovuto al fatto che il Ministero della Salute inglese nel 2010 ha pubblicato una linea guida diagnostica: quindi quello osservato non è un vero incremento epidemiologico, ma un miglioramento della capacità diagnostica. Un recente studio multicentrico europeo ha dimostrato che

i clinici sono molto bravi a diagnosticare la IPF, quasi quanto i radiologi. Quindi con un breve training specifico, tutti gli specialisti possono essere messi in grado di fare diagnosi. Ciò è rilevante tenuto conto del fatto che nella maggior parte dei casi non si effettua diagnosi istologica.”

Terapia

Negli ultimi anni 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. La precedente terapia empirica (corticosteroidi e immunosoppressori) era potenzialmente dannosa per gli effetti collaterali che conducevano a un aumento della mortalità.

Il primo farmaco reso disponibile è il pirfenidone, erogabile in Italia dal 2013. Da aprile 2016 è disponibile una seconda molecola, il nintedanib. Entrambi sono in grado di ridurre la progressione di malattia di circa il 50%. In Italia è stato condotto uno studio non randomizzato, multicentrico, di real-life con pirfenidone che ha confermato come la molecola sia efficace e ben tollerata anche oltre l'anno degli studi randomizzati. Questa è un'ulteriore sicurezza sia per il paziente che per il medico.

Altro dato confortante è che il nintedanib sembra avere un effetto anche sulla riduzione delle riacutizzazioni e pare essere più efficace nei pazienti con malattia precoce e capacità polmonare più preservata. Il suo profilo di safety è ben conosciuto e gestibile nella maggioranza di pazienti.

La scelta fra i due farmaci è determinata da una discussione informata con il paziente. Richeldi fa notare che "Dato che sono autorizzati per una casistica sovrapponibile, si sceglie con il malato quale dei due farmaci utilizzare, quale pensa di tollerare meglio. Sono due farmaci importantissimi che però non risolvo-

no il problema. Bisogna quindi essere molto chiari con il paziente che deve sapere che non può migliorare, ma solo peggiorare di meno."

Per il futuro si attende l'arrivo di terapie nuove o associazioni. Ci sono molti bersagli molecolari studiati e diverse sono le molecole che potrebbero essere interessanti in questo campo. Per esempio in questo momento è in sviluppo pamrevlumab, un anticorpo monoclonale anti-CTGF (connective tissue growth factor). "È stato fatto uno studio di fase II che ha mostrato risultati molto promettenti: potrebbe essere la prima target therapy in questa patologia" dichiara Richeldi.

Gestione di paziente

Essendo difficile identificare il paziente in fase precoce, attualmente si tratta il malato con molecole modificatrici di malattia solo per qualche tempo, per poi ricadere nella categoria delle cure palliative. Il professore fa notare che "I pazienti dovrebbero comunque poter entrare nei trial clinici controllati o dovrebbero almeno essere informati della loro esistenza. Inoltre il paziente va educato su cosa si deve aspettare dalla terapia, deve smettere di fumare, fare le vaccinazioni stagionali e l'antipneumococcica." Quando il paziente progredisce bisogna valutare la necessità di ossigeno e deve essere considerata la riabilitazione polmonare; nei pazienti eleggibili si può prendere in considerazione il trapianto del polmone. Quando poi la malattia evolve verso il fine vita, nei pazienti con grave insufficienza respiratoria e supplementazione di ossigeno, bisogna discutere la terapia palliativa specifica.

Bibliografia

Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 2017(389)10082:1941-1952

ERS: Papi for President

Potrebbe essere italiano il prossimo presidente dell'ERS, la Società europea di malattie respiratorie. Il prof. Alberto Papi è infatti uno dei candidati alla vice-presidenza della prestigiosa istituzione che raggruppa oltre 20mila membri. Il mondo pneumologico italiano fa il tifo per lui non solo per gli ovvi motivi patriottici, che qualche cosa contano ancora, ma soprattutto per il suo valore di clinico e di scienziato. Nonché per la carica umana che apprezzano bene tutti coloro che lo conoscono.

La candidatura è a vice-presidente, perché il ciclo di presidenza dell'ERS si sviluppa su 4 anni: primo anno vice president, secondo anno president elect, terzo anno president, 4 anno past president.

Papi è professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Direttore della Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Ferrara. Autore di oltre 250 pubblicazioni è impegnato quotidianamente nell'attività sia clinica sia di ricerca.

Dopo una iniziale corsa a tre, sulla base dei voti ricevuti si è adesso arrivati al ballottaggio finale: i due candidati per il quali i soci ERS dovranno esprimersi sono il prof. **Alberto Papi** e il prof. **Thierry Troosters** della Leuven University.

Per conoscere i due candidati e sapere come si fa a votare

[CLICCA QUI](#)



Prof. Alberto Papi

[Asma grave: che cos'è, sintomi, eziopatogenesi e come identificare il paziente](#)

 **GUARDA IL VIDEO**

Interpreta bene la figura moderna del medico, attento ai malati ma anche al passo e anzi protagonista della ricerca scientifica.

Il dipartimento di malattie respiratorie di Ferrara è uno dei principali centri italiani per la ricerca nella medicina respiratoria e comprende le strutture e le attività cliniche per il trattamento delle malattie respiratorie e per il training dei futuri specialisti. Oltre al reparto ospedaliero e ai numerosi ambulatori, a Ferrara è disponibile anche una unità endoscopica. A Ferrara poi ha sede il Centro per lo Studio delle Malattie Infiammatorie Croniche delle Vie Aeree e Patologie Fumo Correlate dell'Apparato Respiratorio (CEMICEF) di cui Papi è direttore.

La sua militanza nell'ERS è di lunga data e sempre a favore della missione dell'ERS nella ricerca, educazione e nel patrocinio.

Dal suo impegno programmatico presentato in plenaria ai colleghi dell'ERS si evince un forte interesse a promuovere l'inte-

grazie della ricerca di base e attività clinica. L'idea di Papi è di sviluppare una rete di centri europei di eccellenza in grado di svolgere una ricerca di base integrata, dal laboratorio al letto del malato e le sperimentazioni cliniche di fase I-IV.

Questa rete di centri europei dovrebbe interagire con e istituzioni e anche con l'industria, rafforzando l'attività dell'Agenzia di Ricerca di nuova istituzione.

Nel suo programma abbiamo trovato una forte attenzione ai membri più giovani, che ovviamente costituiscono il futuro dell'ERS. Per loro Papi propone programmi di borse di studio internazionali di attività clinica e di ricerca.

Concretamente Papi vorrebbe indirizzare le attività di ricerca dell'ERS su immunologia e infezioni, al cancro e alla salute dei bambini. Considerando l'aumento vertiginoso della morbilità multipla, Papi si vorrebbe concentrare sullo sviluppo di gruppi di lavoro intersocietali integrati, in particolare con le società europee di malattie infettive, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia.

Insomma, l'ERS immaginata da Papi dovrebbe essere sempre più integrata con le altre società scientifiche del settore. Importanti questioni di Medicina Respiratoria potrebbero essere affrontate in modo multidisciplinare e non limitato ai documenti di posizione/esperti, ma anche in grado di effettuare percorsi clinici. Ciò dovrebbe essere organizzato in collaborazione con l'industria e le istituzioni e gli organismi di finanziamento internazionali (UE) e nazionali. Questo modello strutturato supererà le limitazioni inerenti al networking locale/affettivo.

BPCO

- BPCO: necessario migliorare il dialogo aperto tra medico e paziente
- Mepolizumab, un possibile nuovo trattamento per alcune forme di BPCO?
- Studio FULFIL: nuove conferme sui vantaggi della terapia tripla fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo
- Associazione tiotropio-olodaterolo Respimat: posizionamento alla luce nuove linee guida GOLD
- Bpco, con acclidinio/formoterolo migliora anche la performance fisica
- L'aderenza alla terapia anti BPCO non è più un problema. Ci pensa la tecnologia
- Maggiore incidenza di BPCO tra gli infermieri addetti alla disinfezione ospedaliera
- Questioni aperte sulla Bpco: ruolo di Mmg e Specialista, farmaci innovativi



BPCO: necessario migliorare il dialogo aperto tra medico e paziente

Una percezione più corretta della malattia potrebbe aiutare in futuro a gestire meglio i pazienti con BPCO (**box 1**): di qui l'importanza di una comunicazione efficace medico-paziente per la gestione della malattia.

Box 1 – Che cosa è la BPCO

Classificata come la terza causa di morte al mondo entro il 2030, la BPCO è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. Solitamente progressiva e associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare, ancora non esiste una cura efficace per tale patologia che consenta di ripristinare la funzionalità respiratoria perduta. Spesso sotto diagnosticata, in tutto il mondo, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms), la BPCO colpisce 210 milioni di persone al mondo, e ne causa la morte di circa 3 milioni ogni anno, soprattutto tra gli anziani e i fumatori (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en).

E' quanto emerge da uno studio multicentrico internazionale, che ha coinvolto 3 paesi, pubblicato sull' **International Journal of COPD** (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) e presentato contemporaneamente nel corso dell'ultimo congresso dell'ERS a Milano dall'investigatore principale del lavoro, il prof Bartolome Celli (Harvard Medical School, Boston, USA).

Lo studio ha dimostrato, in estrema sintesi, come il paziente con BPCO, sia per la difficoltà di ammettere di essere malato

che per l'adozione di termini e linguaggio differenti, in 9 casi su 10 non comunica al medico quella che è la sua reale condizione. Non solo: il bias percettivo aumenta con l'ingravescenza della malattia, rendendo più che mai necessari degli opportuni cambiamenti di rotta per non rendere inutili le opzioni di trattamento disponibili per il controllo di questa condizione clinica.

La novità della survey: l'adozione di questionari "specchio"

In letteratura erano già presenti documentazioni, provenienti da alcune survey, che avevano postulato l'esistenza di una sottostima non trascurabile da parte dei pazienti nel classificare la propria sintomatologia e la severità della propria condizione di malattia.

Ancora oggi, tuttavia, non sono stati ancora completamente chiariti i meccanismi alla base della percezione individuale della severità dei sintomi, né le strategie messe in atto dai pazienti per fronteggiare le problematiche connesse con la sintomatologia e la disabilità da BPCO.

Altre survey, oltre a quelle già ricordate, hanno messo insieme le risposte dei medici a quelle dei pazienti, documentando l'esistenza di differenze nella percezione della severità della malattia e dei suoi sintomi. Il limite di questi lavori, tuttavia, risiedeva nell'aver fatto ricorso a questionari diversi in relazione alla popolazione target (medici o pazienti).

A questo gap ha cercato di rispondere la nuova survey dall'acronimo eloquente (MIRROR – The Medical Investigation of Re-

spiratory COPD Perception), che si è proposta di analizzare il rapporto tra la percezione della patologia da parte del MMG, del paziente e dello specialista in Pneumologia attraverso questionari specchio (MIRROR), finalizzati all'analisi dello stesso ambito da punti di vista diversi delle tre figure chiamate in causa.

L'indagine aveva come obiettivo quello di individuare e quantificare, al fine di superarle, le differenti percezioni della patologia.

Disegno della survey

La survey, realizzata da QuintilesIMS (grande società di consulenza per l'Healthcare) con il supporto incondizionato di Menarini, è stata condotta nel bimestre luglio-agosto dello scorso anno su circa 1000 persone (1/3 MMG, 1/3 pazienti, 1/3 specialisti in Pneumologia) in tre paesi UE (Italia, Germania e Spagna) mediante somministrazione di interviste "specchio" a pazienti con BPCO e ai loro medici curanti (MMG e specialisti in Pneumologia). I questionari, il cui tempo di compilazione assegnato non era superiore ai 30 minuti, includevano al loro interno un mix di domande chiuse, a risposta multipla pre-codificata e domande relative ai domini attitudinali e comportamentali (la cui risposta doveva essere riportata su scale ad hoc).

Nello specifico, i questionari includevano domande: 1) di carattere socio-demografico; 2) sulla severità della BPCO (classificata come di grado lieve, moderato, severo o molto severo); 3) sulla percezione della sintomatologia (presenza/assenza e percezione fastidio); 4) sull'impatto della malattia sulla Qualità della Vita, sia legata allo Stato di Salute complessivo che riferita a domini particolari (sintomatologia quotidiana, lavoro e tempo libero, sonno, relazione medico-paziente...); 5) sull'impatto della sintomatologia su alcuni sottodomini legati allo svolgimento delle normali attività quotidiane (es: self-care); 6) sul comportamento medico-paziente durante la visita.

I pazienti avevano un'età media di 55-64 anni, di cui il 41% donne. Il 38% dei pazienti era fumatore nonostante la malattia e il 28% presentava una forma severa della patologia.

I risultati ottenuti nei singoli paesi nei quali è stata effettuata questa indagine sono stati successivamente accorpate in quanto non sono emerse differenze significative tra i campioni di individui (medici e pazienti) reclutati in ciascuno di essi.

Risultati principali

Gli specialisti in Pneumologia in primis, seguiti a distanza dai MMG hanno una percezione un po' diversa del paziente tipo con BPCO

Dalla survey è emerso che gli specialisti in Pneumologia identificano il loro paziente tipo con BPCO più come un soggetto più anziano, di sesso maschile e malattia più severa e meno come fumatore di quanto effettivamente percepito dagli stessi pazienti. Il paziente tipo descritto dai MMG è risultato, invece, avere caratteristiche intermedie tra quelle percepite dai loro colleghi specialisti e gli stessi pazienti.

Prendendo in considerazione la percezione della sintomatologia, è emerso che MMG e specialisti attribuiscono più frequentemente maggiore importanza ai sintomi della dispnea, della tosse e dell'espettorazione rispetto ai pazienti stessi. Al contrario, soprattutto tra gli pneumologi, è emerso come questi ultimi percepiscano altri sintomi, quali l'astenia il senso di stanchezza come meno impattanti sui pazienti rispetto a quanto direttamente percepito da questi ultimi.

Nel commentare questi dati, il prof. Celli ha cercato di fornire una chiave di lettura, affermando che la sovrastima dei sintomi dispnea, tosse ed espettorato da parte di medici potrebbe essere dovuta al fatto che questi ultimi li ritengono direttamente collegati alla patologia in esame mentre astenia e stanchezza sono da loro considerati sintomi più generali (e quindi aspecifici).

Più seria è la patologia, più cambia la percezione tra medico e paziente

Passando alla percezione degli effetti della malattia sulla qualità della vita, è in questo ambito che è emerso il gap percettivo più rilevante tra le tre popolazioni considerate nella survey: nel complesso, se per i medici è assodato che la BPCO influenzi alcuni domini legati alla vita quotidiana come il lavoro e lo svolgimento di attività fisica, d'altro canto questi hanno difficoltà a comprendere l'impatto che la malattia ha sul tempo libero e la sfera sociale del paziente. Non solo: questa sottostima tende a crescere quanto più la BPCO tende all'ingravescenza.

Nello specifico, mentre non sono state osservate differenze di percezione tra MMG, specialisti e pazienti nei casi di BPCO di grado-lieve moderato, nella BPCO severa, invece, i pazienti hanno dato maggior risalto all'impatto della malattia sullo svolgimento delle normali attività quotidiane, al lavoro, nel tempo libero e sulla QoL complessiva (fig.1).

Considerando, inoltre, l'impatto della malattia su alcuni specifici sottodomini legati allo svolgimento delle attività quotidiane, è emerso un gap percettivo importante e negli pneumologi rispetto ai MMG e ai pazienti stessi relativamente all'attività sessuale, considerata più compromessa dalla malattia negli specialisti.

Un fattore chiave da migliorare e ricercare nel rapporto medico-paziente: il fattore fiducia

Dai dati emersi, è stato osservato l'11% dei pazienti si dichiara "abbastanza franco" nel rapporto con i medici, ben l'89% "generalmente non franco", mentre nessuno (lo 0%) dichiara di essere "totalmente franco". Su cosa non dicono tutta la verità? Ad esempio, potrebbe esserci chi sostiene di aver smesso di fumare ma fuma ancora, chi afferma di svolgere continuamente gli esercizi prescritti per mantenere attiva la muscolatura respiratoria ma invece soprassiede o, più semplicemente, chi non comunica il suo disagio o le difficoltà che affronta nella vita quo-

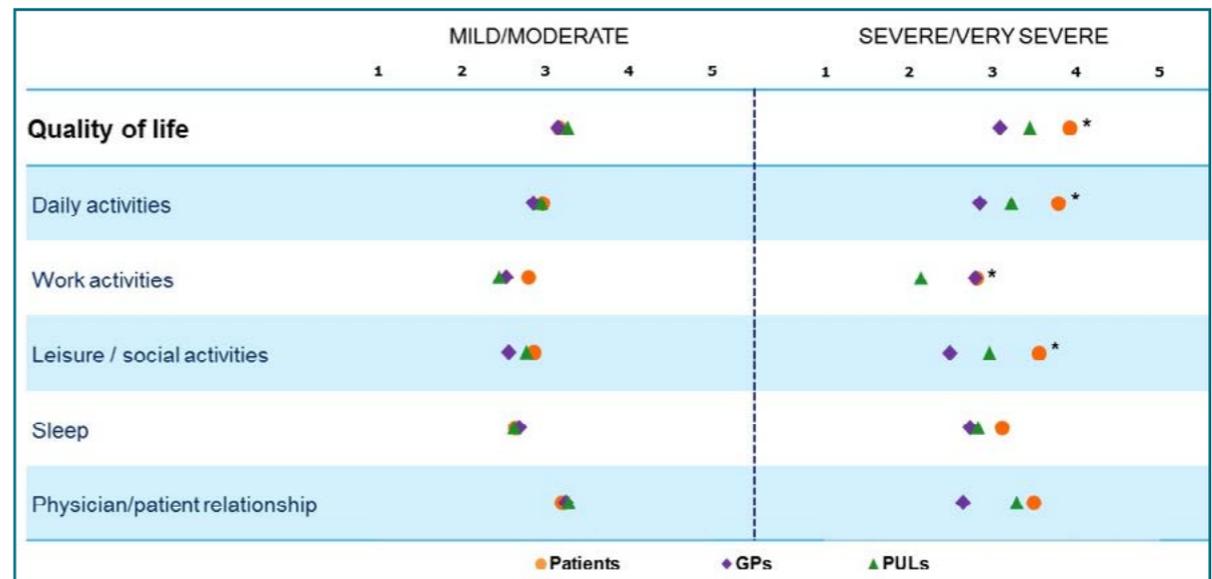


Figura 1

tidiana. E la cosa ancora più grave è che questa realtà è molto sottostimata da parte dei professionisti. I medici, infatti, sono molto più ottimisti: il 42% di quelli di medicina generale ritiene che i pazienti siano abbastanza franchi, il 53% ritiene che generalmente non lo siano e il 5% che siano totalmente franchi. Tra gli pneumologi la percentuale è rispettivamente del 49%, del 50% e dell'1% (fig.2). Questo è indice di una verosimile mancanza di comunicazione efficace tra il medico ed il paziente (box 2).

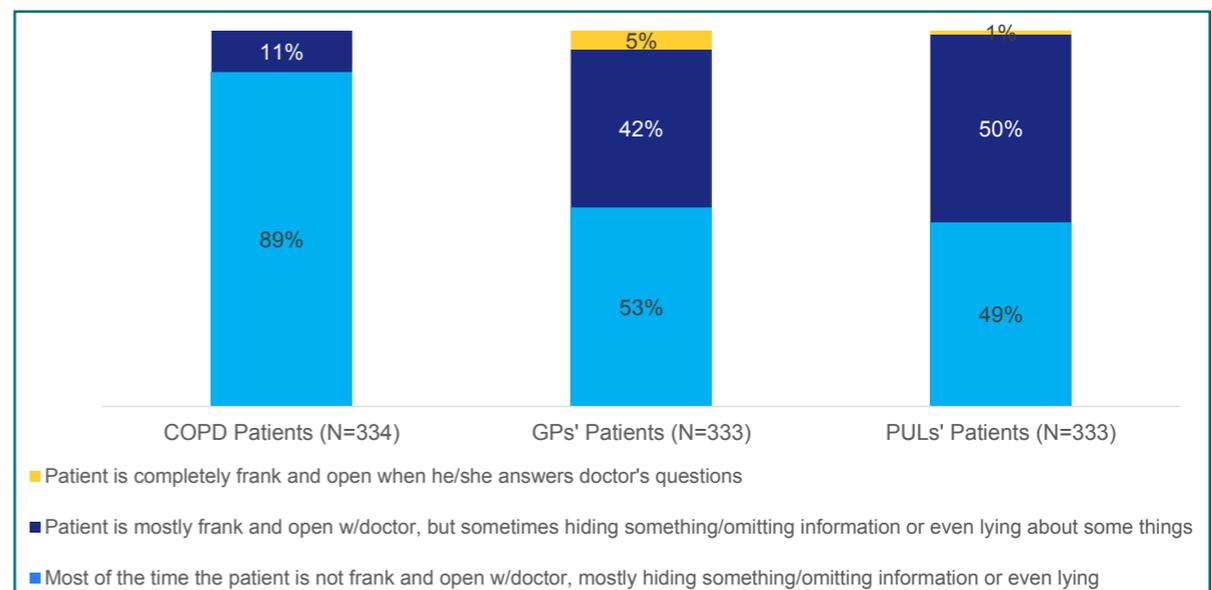


Figura 2

Riassumendo

Dai risultati di questa survey, in conclusione, emerge, di fatto, come tra medici di medicina generale, specialisti e pazienti, cambi la percezione dei problemi e delle ricadute sulla qualità della vita, in particolare con l'aggravarsi dei sintomi. Finché le forme di BPCO sono moderate o lievi, sostanzialmente la percezione del disagio vissuto nelle attività di vita quotidiana, lavorativa e relazionale, è ritenuta dal paziente "abbastanza impattante" e risulta allineata alla percezione del medico. Ma più le forme di BPCO peggiorano, meno i medici sono in grado di percepire il reale disagio per il malato. E le conseguenze ricadono sulla salute di quest'ultimo.

"Il gap comunicativo – spiega Celli - ha delle conseguenze dirette sulla salute del paziente. Se non c'è una comunicazione aperta tra le due figure, non ci si può davvero capire e non si possono attuare tutte quelle "contromisure" necessarie per un maggior controllo della patologia. Su questo aspetto è importante lavorare per promuovere un dialogo aperto, al fine di migliorare le cure e permettere sia al paziente di affrontare meglio la sua quotidiana battaglia con la BPCO, sia alle figure sanitarie di fare il massimo per comprendere ed aiutare i pazienti".

Nicola Casella

Bibliografia di riferimento

Celli B et al. Perceptions of symptoms and quality of life – comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR Study. *International Journal of COPD* 2017; 12:2189-2196



- Lo studio MIRROR ha documentato l'esistenza di gap significativi tra il modo in cui i pazienti con BPCO percepiscono i differenti domini di malattia e la comprensione da parte dei medici curanti del vissuto dei loro pazienti con la malattia
- I medici devono affinare la capacità di comprendere l'impatto di quei domini non convenzionali legati alla BPCO che i pazienti percepiscono come di particolare impatto sul loro stato di salute, al fine di integrarli nei piani di gestione terapeutica
- Esiste anche una franchezza insufficiente tra i pazienti e i medici che potrebbe inficiare un'interazione costruttiva, a vantaggio del paziente stesso
- Le conseguenze del gap comunicativo si riflettono sullo stato di salute dei pazienti, per cui è necessario migliorare il dialogo tra medico e paziente, al fine di migliorare la gestione terapeutica del controllo della malattia con le opzioni terapeutiche disponibili

Box 2 - Punti di forza e limiti dello studio

Il punto di forza principale di questa survey consiste nell'aver utilizzato questionari "specchio", in grado di esplorare esattamente gli stessi domini oggetto di indagine sia nei medici che nei pazienti coinvolti, consentendo confronti efficaci di percezione dell'impatto della BPCO sulla sintomatologia e la QoL tra le 3 popolazioni target coinvolte nello studio.

L'elevato numero di soggetti coinvolti nella survey, inoltre, induce a ritenere possibile una generalizzabilità dei risultati ottenuti nello studio.

Lo studio, però, non era esente da alcune limitazioni, alle quali, peraltro, i ricercatori hanno cercato di dare giustificazione: in primo luogo, la procedura di reclutamento dei soggetti inclusi nella survey è avvenuta esclusivamente via web, introducendo un bias di selezione. D'altro canto, le caratteristiche dei pazienti sono risultate piuttosto simili a quelli degli studi precedenti che avevano utilizzato metodi differenti di reclutamento, a suggerire come le survey online assicurino il reclutamento di campioni di popolazione paragonabili a quelli ottenuti con le interviste personali o quelle via telefono.

In secondo luogo, la percentuale di donne reclutate in questa nuova survey è risultata decisamente superiore a quelle

precedentemente effettuate, anche se va ricordato che una review recente di dati clinici ed epidemiologici ha concluso sostenendo un cambio di paradigma attualmente in atto nell'epidemiologia della BPCO, da malattia a prevalenza predominante nel sesso maschile a condizione clinica con prevalenza crescente nel sesso femminile.

Un altro punto di debolezza della survey ammesso dagli stessi autori è che la diagnosi di BPCO è stata riferita dai pazienti stessi, come avvenuto anche per altre survey già pubblicate. A tal riguardo, però, è stato anche ricordato in uno studio come il livello di concordanza tra le diagnosi auto-riferite e quelle documentate in cartella clinica sia piuttosto soddisfacente.

All'obiezione sulla mancata validazione dei questionari specchio utilizzati nell'ultimi survey, i ricercatori hanno sottolineato come quasi tutte le domande implementate fossero state tratte da questionari sviluppati ad hoc.

Infine, per quanto in questi questionari specchio non fossero stati appaiati i pazienti con il loro medici curanti (possibile bias di selezione), è stato ricordato come molti questionari pubblicati in studi precedenti avessero utilizzato la stessa metodologia con risultati validati.

Mepolizumab, un possibile nuovo trattamento per alcune forme di BPCO?

In contemporanea con la pubblicazione dei risultati sulla rivista NEJM relativi ai due trial clinici di Fase III METREX e METREO sul possibile impiego di mepolizumab, inibitore di IL-5, nel trattamento delle forme eosinofile di BPCO (1), sono stati presentati al congresso ERS i risultati relativi all'ultimo dei due studi sopra menzionati.

I risultati, tuttavia, necessitano di conferme perché in parte contrastanti: se, infatti, nello studio METREX, il tasso annuale di esacerbazioni moderate-severe è risultato significativamente più basso nel gruppo trattato con l'inibitore di IL-5 rispetto al gruppo placebo, i risultati di METREO, invece, non hanno documentato differenze significative dei tassi di esacerbazioni tra due regimi posologici diversi del farmaco e il gruppo placebo.

Come è noto, il farmaco è già stato studiato nell'asma ed è già disponibile nel nostro Paese per il trattamento delle forme gravi eosinofile di questa malattia.

Razionale degli studi

Nei pazienti con esacerbazioni frequenti di BPCO, le linee guida di trattamento raccomandano l'utilizzo come terapia di mantenimento di ICS, LABA e LAMA (2).

Ciò nonostante, quasi il 40% dei pazienti trattati va incontro ad esacerbazioni di malattia, nonostante i trattamenti sopra indicati (3).

È stato osservato che una percentuale analoga di pazienti (il 40%) con BPCO si caratterizza per il fenotipo eosinofilo, defini-

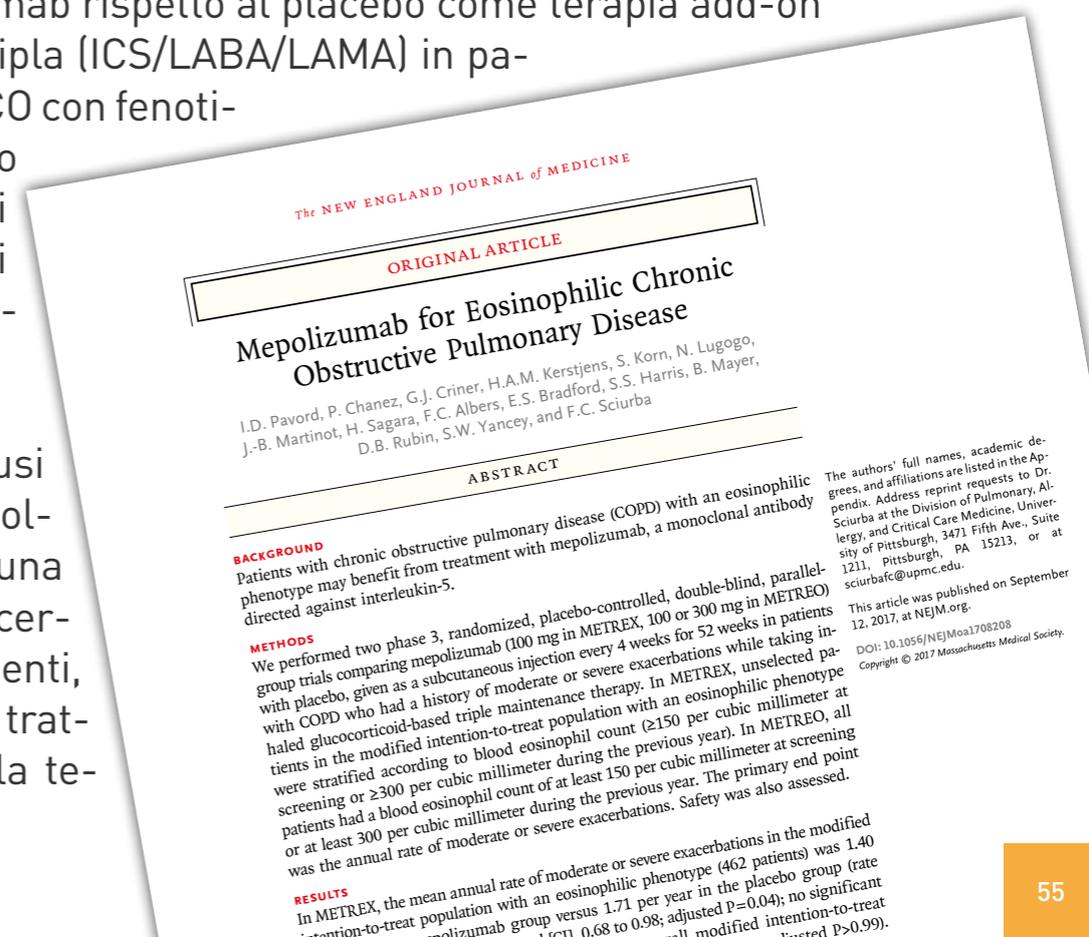
to da una conta ematica di eosinofili $\geq 150-200$ cellule/ μl / $\geq 2\%$ (4,5), che si associa al rischio di esacerbazione.

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro IL-5 in grado di ridurre la conta di eosinofili nel sangue. L'obiettivo degli studi METREX e METREO è stato pertanto quello di verificare un possibile beneficio di questo trattamento in pazienti affetti da BPCO con fenotipo eosinofilo.

Disegno degli studi

Gli studi METREX e METREO sono due trial clinici randomizzati di fase 3, randomizzati vs. placebo, in doppio cieco, per gruppi paralleli, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con mepolizumab rispetto al placebo come terapia add-on alla terapia tripla (ICS/LABA/LAMA) in pazienti con BPCO con fenotipo eosinofilo e con storia di esacerbazioni moderate-severe.

I pazienti inclusi nei 2 studi, oltre ad avere una storia di esacerbazioni frequenti, nonostante il trattamento con la te-



rapia tripla, ed erano quasi tutti classificabili nello stadio D (pazienti con malattia molto avanzata), in base alla linee guida GOLD.

Il farmaco è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a cadenza mensile per un anno in entrambi gli studi.

Nello studio METREX, è stato testato un solo dosaggio (100 mg) mentre nel METREO è stato valutato anche un dosaggio maggiore del farmaco (300 mg).

Risultati principali

L'endpoint primario del tasso di esacerbazioni moderate/severe è stato raggiunto con mepolizumab

Nel complesso, i pazienti affetti da BPCO con conta eosinofila >150 cells/ μ L all'ingresso nei due trial o >300 cells/ μ L nel corso dell'anno precedente l'inizio del trattamento con 100 mg di mepolizumab hanno mostrato una riduzione consistente dell'endpoint primario del tasso annuale di esacerbazioni moderate/severe.

Nello specifico, però, la riduzione della frequenza delle esacerbazioni è risultata statisticamente significativa nello studio METREX (18%; $p=0,036$ dopo aggiustamento dati) ma non nello studio METREO (20%; $p=0,068$ dopo aggiustamento dati).

Una percentuale elevata di eosinofili nel sangue predice la risposta al trattamento

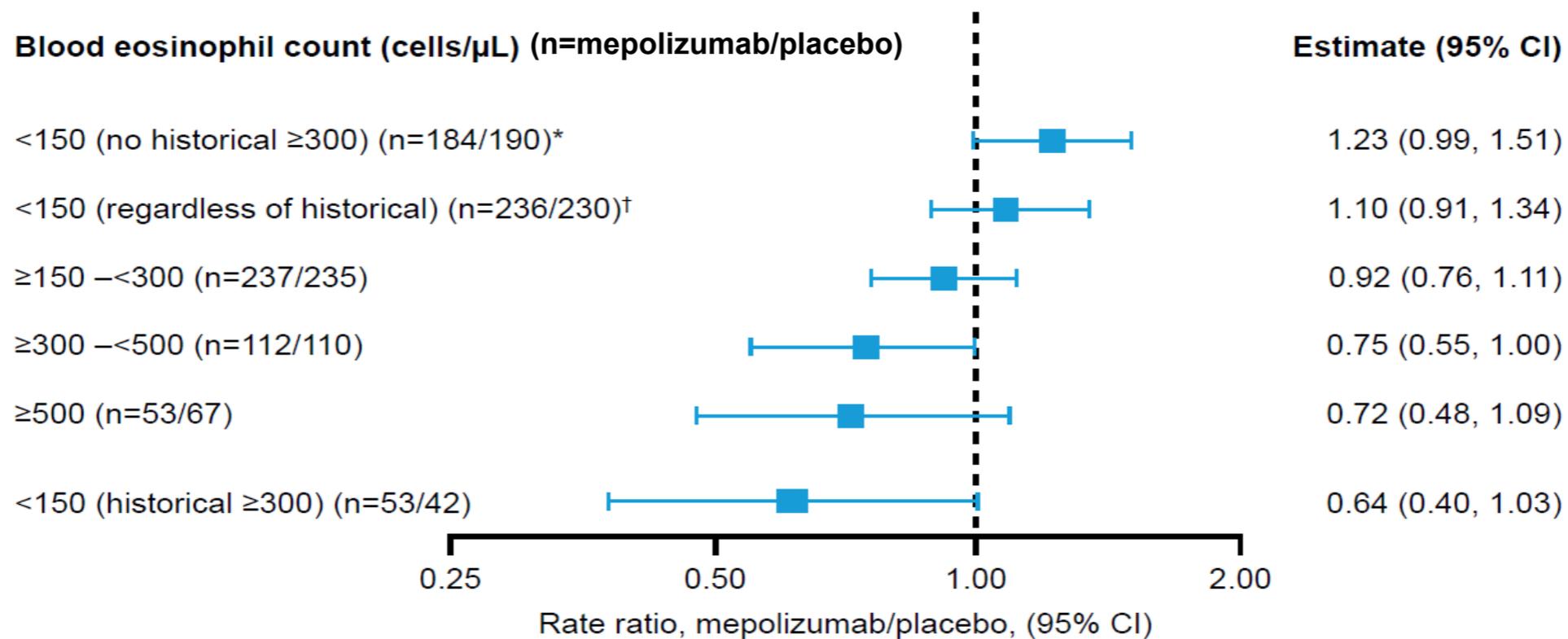
Una metanalisi pre-specificata, che ha messo in pool i dati relativi ai due studi, ha valutato l'associazione esistente tra la conta degli eosinofili nel sangue e la risposta al trattamento.

I risultati di quest'ultima hanno mostrato che la riduzione dei tassi di esacerbazione cresceva all'aumentare della conta di eosinofili, a suggerire la rilevanza di questa popolazione cellulare come biomarker in grado di agevolare l'identificazione dei pazienti con maggiori probabilità di risposta a mepolizumab (fig. 1).

Inoltre, nello studio METREX, i pazienti con conta di eosinofili del sangue inferiore a 150 cellule/ μ L all'inizio dello studio (pazienti con BPCO non eosinofila) non hanno tratto giovamento dal trattamento con l'inibitore di IL-5.



Figura 1. METREX and METREO meta-analysis: Annual rate of moderate/severe exacerbations stratified by blood eosinophil count categories (mITT)



Data shown for mepolizumab 100 mg vs placebo; from pre-specified meta-analysis of METREX patients with an eosinophilic phenotype plus METREO mITT, except: *<150 (no historical \geq 300) from the METREX mITT patients without an eosinophilic phenotype, and [†]post hoc analysis of METREX mITT-All and METREO mITT includes patients with an eosinophil count \geq 300 cells/ μ L in previous year.

Il dosaggio di mepolizumab più elevato non apporta ulteriori vantaggi rispetto al dosaggio inferiore

Lo studio METREO non è stato in grado di documentare un maggior effetto del trattamento con mepolizumab al dosaggio di 300 mg.

Endpoint secondari

Quanto al tempo alla prima esacerbazione moderata-severa, nello studio METREX, si è avuto un incremento che ha raggiunto la significatività statistica nello studio METREX ma non nello studio METREO.

Non sono state documentate, invece, differenze significative tra il trattamento attivo (ad entrambi i dosaggi) e il placebo in meri-

to al tasso annuale di esacerbazioni necessitanti di visita in Medicina d'Urgenza e/o ospedalizzazione, come pure in merito alla qualità della vita legata allo stato di salute (valutata mediante il St. George's Respiratory Questionnaire).

Dati di safety

Dalla rassegna dei dati sulla sicurezza d'impiego del farmaco nei due studi recensiti nella pubblicazione del NEJM non sono emersi nuovi segnali di safety. La proporzione di pazienti che ha sperimentato eventi avversi (AE) e AE seri è risultata sovrapponibile tra i gruppi di trattamento attivo e il gruppo placebo.

Implicazioni degli studi.

“I risultati dei due stati, presi in pool, relativi al dosaggio più basso di mepolizumab e associati a conte eosinofile più elevate, sembrano confermare il ruolo degli eosinofili in almeno un sottogruppo di pazienti con esacerbazioni di BPCO – ha dichiarato alla fine della presentazione dei dati dello studio METREO al congresso il prof. Sciurba, responsabile della conduzione di uno dei due studi pubblicati sul NEJM”.

Va peraltro ricordato che i farmaci anti-IL5 sono utilizzati con successo per l’infiammazione TH2, che è molto importante nell’asma ma meno importante per la BPCO, eccezion fatta per alcune popolazioni con overlapping di asma/BPCO o quelli con livelli elevati di eosinofili nel sangue (6).

Di questo si dovrà tener conto nella prosecuzione degli studi sulla fenotipizzazione dei pazienti che potrebbero trarre maggior beneficio da questo trattamento.

Nicola Casella

Bibliografia

1) Pavord ID et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N*

Engl J Med. 2017 Sep 11. doi: 10.1056/NEJMoa1708208. [Epub ahead of print]

Leggi <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708208>

2) AAV. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017 Jun 22;49(6). pii: 1750214. doi: 10.1183/13993003.50214-2017. Print 2017 Jun.

Leggi <http://erj.ersjournals.com/content/49/6/1750214.long>

3) Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1919-1929.

Leggi [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30188-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30188-5/fulltext)

4) Brightling CE et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Oct 28;356(9240):1480-5.

Leggi [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)02872-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)02872-5/fulltext)

5) Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1697-700.

Leggi <http://erj.ersjournals.com/content/44/6/1697.long>

6) <https://www.pharmastar.it/news/pneumo/asma-e-bpco-sono-efficaci-i-nuovi-agenti-terapeutici-avanti-come-target-i-mediatori-di-infiammazione-20114>

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



Studio FULFIL nuove conferme sui vantaggi della terapia tripla fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo

Lo scorso mese di agosto, sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista Am J Respir Crit Care Med i dati (in parte già anticipati lo scorso anno) dello studio FULFIL (Lung FUnction and quality of LiFe assessment in COPD with closed trIpLe therapy) (1). Questi hanno documentato un vantaggio clinicamente e statisticamente significativo della terapia tripla fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI), in monosomministrazione giornaliera mediante singolo inalatore, rispetto alla terapia duplice budesonide/formoterolo (BUD/FOR) a doppia somministrazione giornaliera, erogato mediante inalatore Turbohaler, nel migliorare la funzione polmonare (espressa come FEV1) e la qualità della vita legata allo stato di salute (misurata mediante il questionario SGRQ (StGeorge's Respiratory Questionnaire)).

Lo studio ha peraltro osservato una riduzione dei tassi di esacerbazione con la terapia tripla rispetto alla terapia di confronto e documentato un pattern di safety coerente con i principi farmacologici presenti nelle due associazioni.

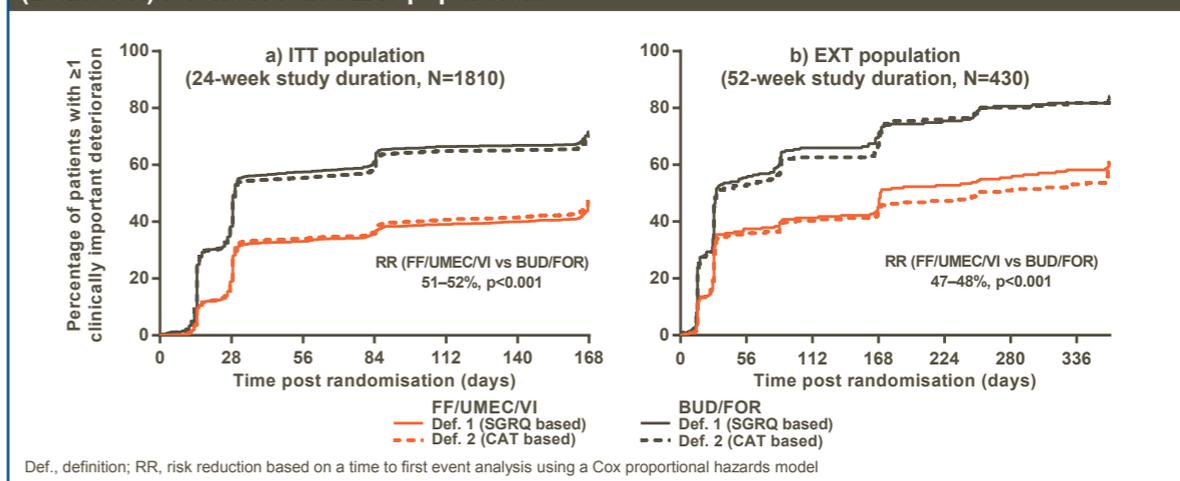
Nel corso del congresso dell'ERS di Milano sono state presentate alcune sottanalisi pre-specificate per sottogruppi che hanno evidenziato alcuni ulteriori vantaggi emersi dall'impiego della terapia tripla nel trattamento della BPCO. Di seguito un elenco delle 3 principali:

1) Utilizzo di una nuova misura composita del deterioramento clinico in pazienti con BPCO avanzata (2)

La sottoanalisi in questione ha preso in considerazione il "deterioramento clinicamente importante" (CID), una nuova misura composita che comprende: a) il monitoraggio relativo ad una perdita clinicamente importante di funzione polmonare; b) lo stato di salute; c) le esacerbazioni di BPCO.

Utilizzando questa misura nel confronto tra i 2 gruppi di trattamento, è emerso, analizzando il tempo alla prima manifestazione di CID, una riduzione relativa del rischio di incidenza di CID statisticamente significativa nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia tripla rispetto a quella duplice, sia nel corso delle prime 24 settimane di durata dello studio (popolazione ITT) che nella fase di estensione (1-52 settimane) (fig. 1).

Figura 1. Time to a first CID on treatment with triple therapy (FF/UMEC/VI) or dual therapy (BUD/FOR) for the ITT and EXT populations



Def., definition; RR, risk reduction based on a time to first event analysis using a Cox proportional hazards model

Figura 2. CID by type within the composite endpoint for the ITT and EXT populations

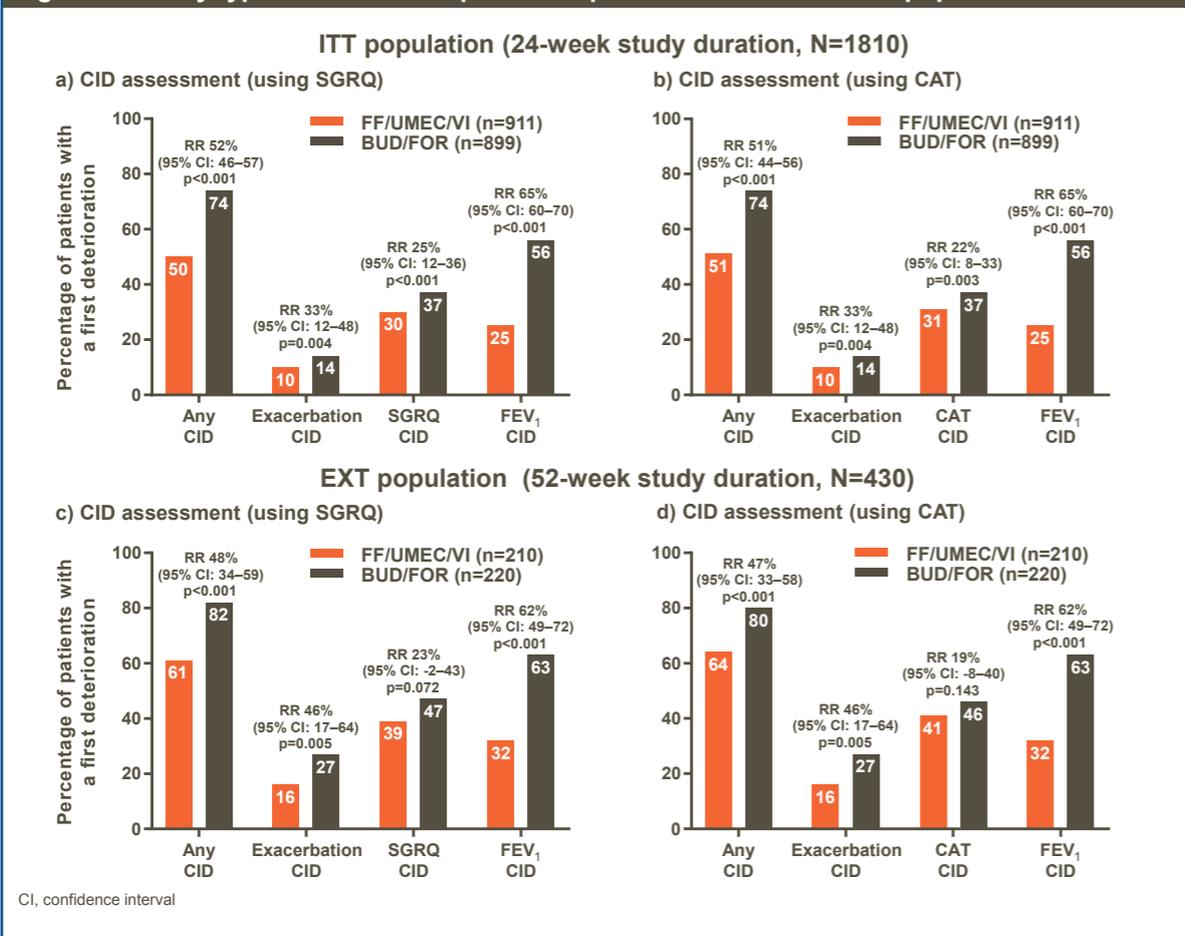
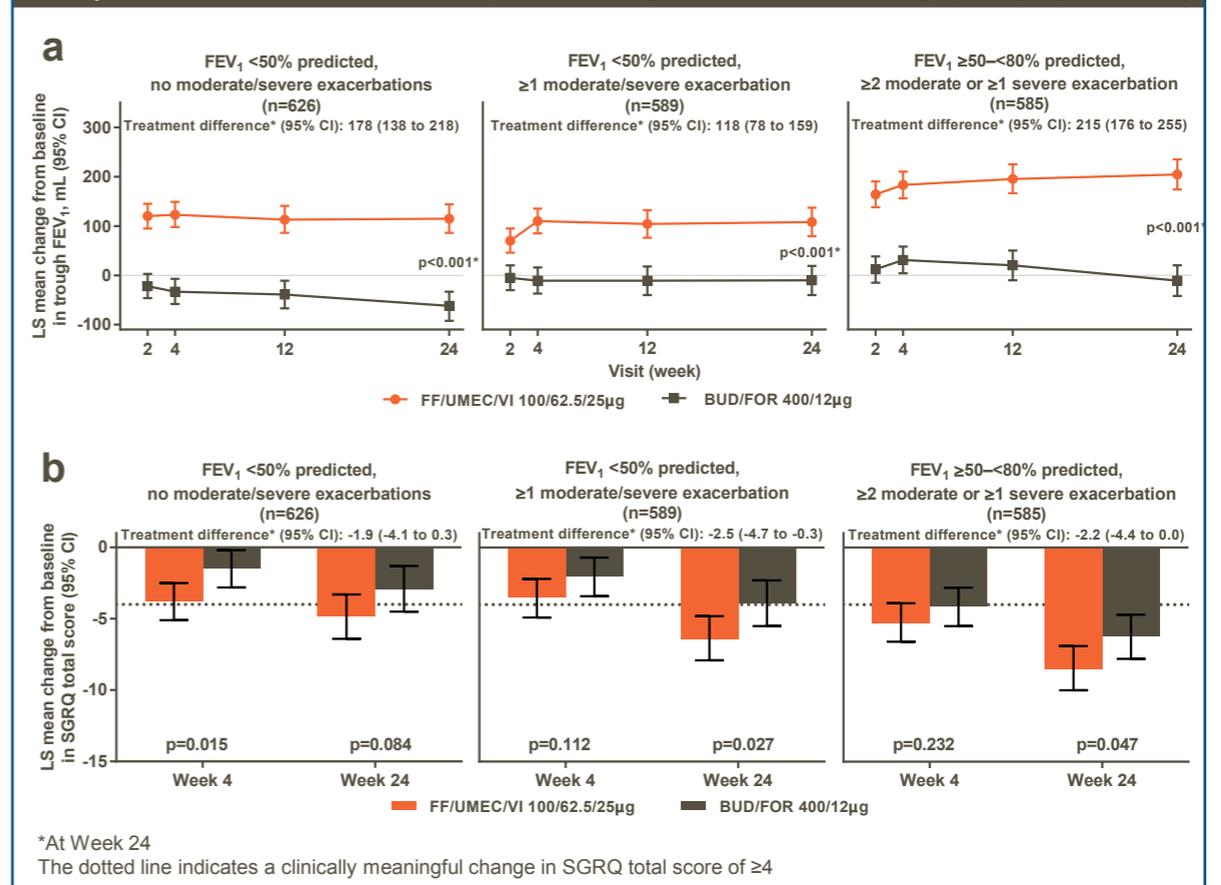


Figura 3. Adjusted LS mean change from baseline (95% CI) in a) trough FEV₁ and b) SGRQ total score, according to COPD severity (ITT population)



Anche la valutazione del CID in base alle sue singole componenti ha documentato il vantaggio della terapia tripla rispetto a quella di confronto (fig. 2).

Tel risultati suffragano, pertanto, l'impiego di CID come endpoint prospettico negli studi condotti in pazienti con BPCO, sottolineando l'importanza di massimizzare la funzione polmonare nei pazienti con malattia sintomatica avanzata.

2) Effetto del trattamento progressivo della BPCO e della severità di malattia sui risultati di efficacia della terapia tripla vs terapia duplice (3)

I risultati di questa analisi pre-specificata hanno dimostrato che il vantaggio della terapia tripla vs. terapia doppia in termini di miglioramento della FEV₁ (funzione polmonare) e della QoL legata allo stato di salute (SGRQ) (osservato nello studio principa-

le) si mantiene inalterato, indipendentemente dal trattamento progressivo e dalla severità di BPCO. Tale risultato è stato verificato sia durante le prime 24 settimane dello studio che nel corso della fase di estensione e sottolinea l'ampia versatilità d'impiego della terapia tripla in questi pazienti (fig. 3).

3) Utilizzo misura composta esacerbazione/polmonite (4)

L'analisi post-hoc in questione si è proposta di approfondire l'effetto della terapia tripla sulle esacerbazioni e le polmoniti rispetto alla terapia doppia, allo scopo di fornire una valutazione globale del profilo di rischio-beneficio della terapia tripla.

Sono stati utilizzati allo scopo due outcome compositi (sia nelle prime 24 settimane dello studio che nella fase di estensione a 52 settimane): a) il tempo alla prima esacerbazione di grado mode-

Figura 4. Time to a first moderate/severe exacerbation or pneumonia event on treatment with triple therapy (FF/UMEC/VI) or dual therapy (BUD/FOR)

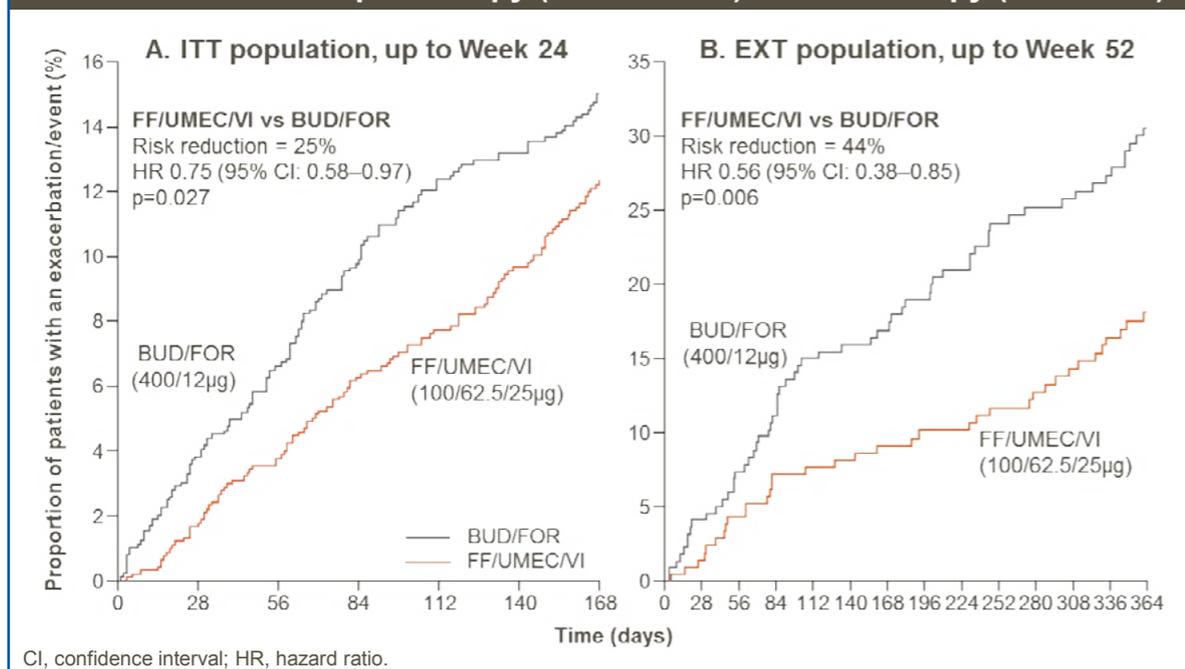
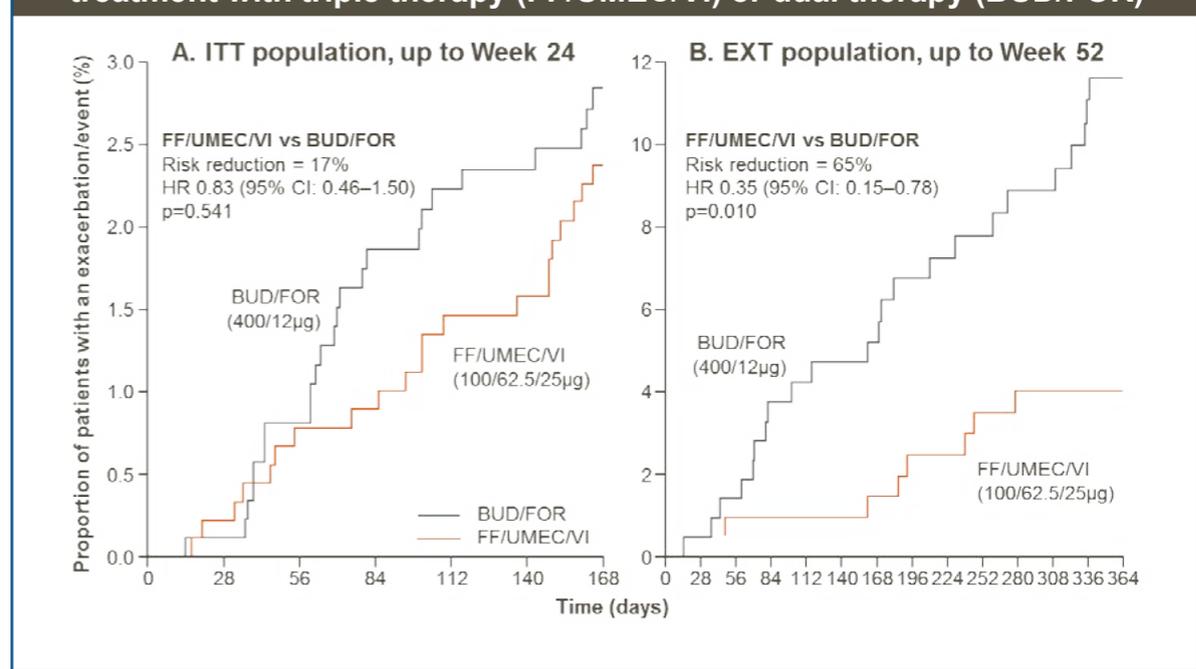


Figura 5. Time to a first severe exacerbation or serious pneumonia event on treatment with triple therapy (FF/UMEC/VI) or dual therapy (BUD/FOR)



rato/severo o al primo evento di polmonite; b) il tempo alla prima esacerbazione severa o al primo evento di polmonite severa.

Dai risultati di questi analisi post-hoc degli outcome composti sopra indicati è emerso un profilo di rischio-beneficio favorevole per la terapia tripla.

Nello specifico, considerando il primo dei due outcome composti, la riduzione percentuale del rischio di esacerbazione/polmonite ottenuta con la terapia tripla vs terapia doppia è stata pari, rispettivamente, al 25% a 24 settimane e al 44% a 52 settimane (fig. 4).

Considerando il secondo outcome composto, invece, la riduzione percentuale del rischio è stata pari, rispettivamente, al 17% a 24 settimane e al 65% a 52 settimane (fig. 5).

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Lipson DA et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 15;196(4):438-446. [Leggi http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201703-04490C](http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201703-04490C)
- 2) Naya I et al. Clinically important deterioration in advanced COPD patients using single inhaler triple therapy: results from the FULFIL study. *ERS 2017; poster PA3248*
- 3) Lipson DA et al. Single-inhaler triple therapy in advanced COPD patients: prior medication and disease severity FULFIL subanalyses. *ERS 2017; poster PA1057*
- 4) Dransfield MT et al. Single inhaler triple therapy in patients with advanced COPD (FULFIL): exacerbation. *ERS 2017; poster PA1069*

Associazione tiotropio-olodaterolo Respimat: posizionamento alla luce nuove linee guida GOLD

Due studi post-hoc relativi all'impiego dell'associazione tiotropio olodaterolo Respimat nella BPCO, presentati nel corso dell'ultimo congresso ERS (1-2), hanno rianalizzato l'efficacia (già nota) del trattamento alla luce delle nuove linee guida GOLD, pubblicate lo scorso anno (3), confermando il ruolo centrale della terapia con LAMA/LABA nel trattamento per la BPCO e riducendo la platea di pazienti necessitanti del ricorso agli ICS (in ragione dello shift dagli stadi GOLD C-D agli stadi A-B).

Ciò suffraga ulteriormente la possibilità di personalizzare la terapia farmacologica della BPCO sulle esigenze del paziente in base alla sintomatologia e alla storia delle riacutizzazioni.

Linee Guida BPCO aggiornate: contano i sintomi e le riacutizzazioni

Lo strumento di valutazione del rischio "ABCD", introdotto nelle Linee Guida GOLD del 2011, basato sulla valutazione contemporanea della compromissione della funzionalità polmonare (spirometria), della gravità dei sintomi e del rischio di future esacerbazioni di malattia è stato rivisitato e ridefinito nel corso dell'ultima edizione delle linee guida GOLD sul trattamento della BPCO: in pratica, viene proposta la separazione tra valutazione spirometrica e valutazione del paziente in base alla sintomatologia.

La nuova strategia classifica i pazienti con BPCO soltanto in base alla sintomatologia e alla storia delle riacutizzazioni, utilizzando ancora il sistema A, B, C, D (fig. 1). Ogni categoria prevede il proprio algoritmo di trattamento, a supporto di un approccio più personalizzato, che risponda alle esigenze del paziente (fig. 2)

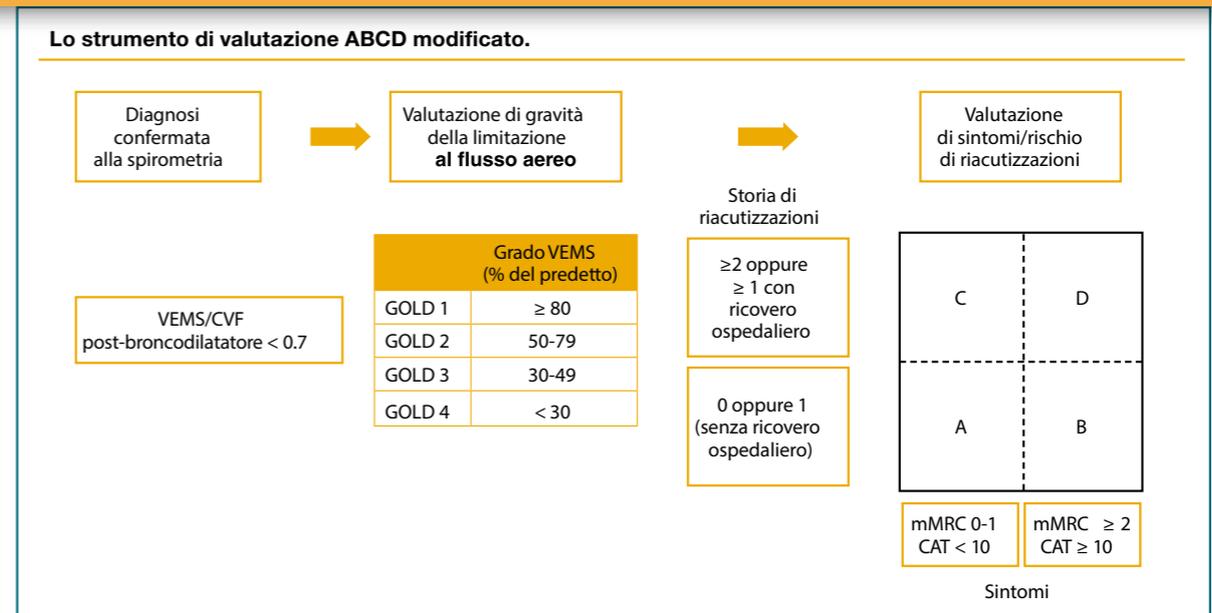
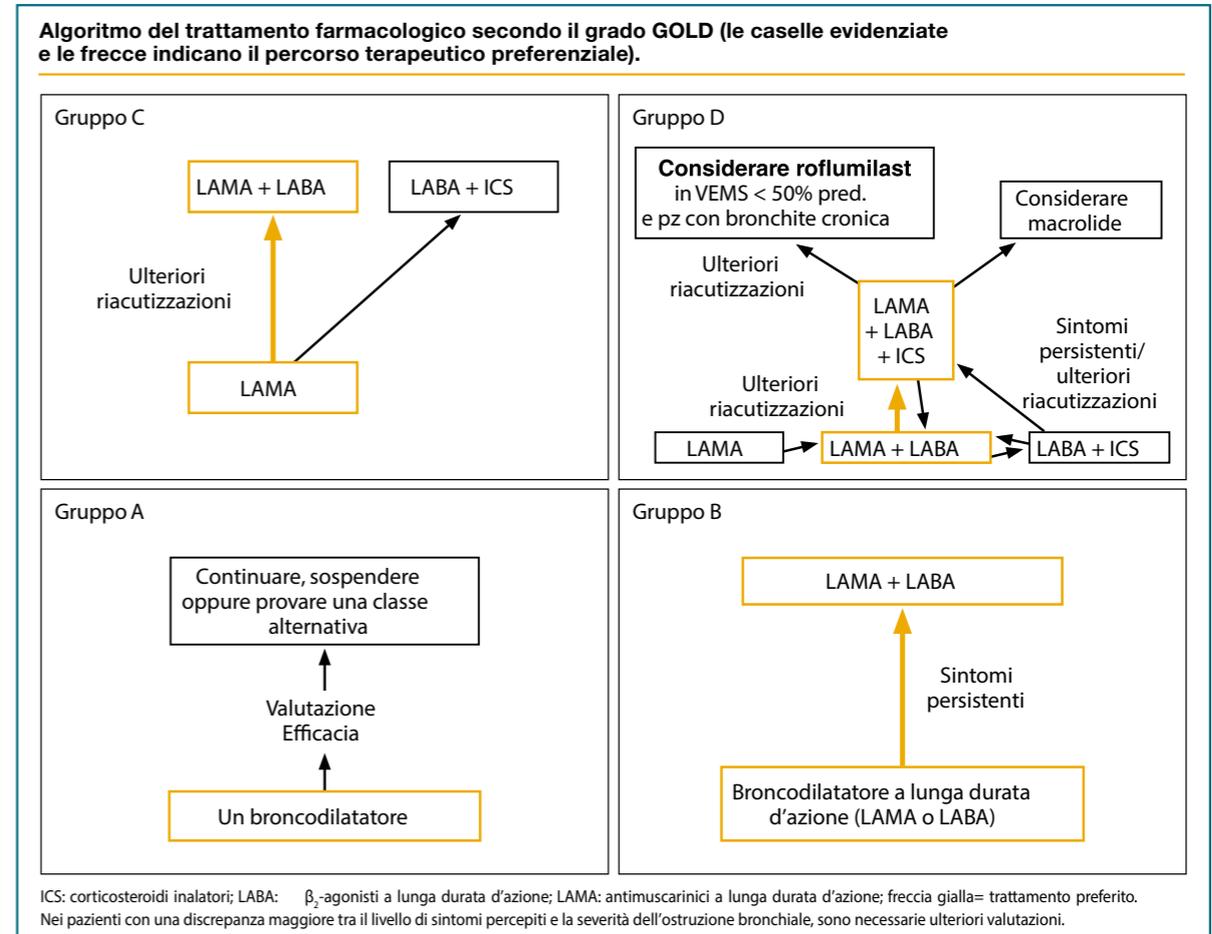


Figura 1

Figura 2



ICS: corticosteroidi inalatori; LABA: β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LAMA: antimuscarinici a lunga durata d'azione; freccia gialla= trattamento preferito. Nei pazienti con una discrepanza maggiore tra il livello di sintomi percepiti e la severità dell'ostruzione bronchiale, sono necessarie ulteriori valutazioni.

Le conseguenze del cambiamento di paradigma nel trattamento della BPCO

In ragione di questo mutamento di prospettiva, per le categorie Gold B-D, la terapia LAMA/LABA gioca un ruolo cruciale e centrale nelle raccomandazioni di trattamento, essendo raccomandata come opzione terapeutica di prima linea nei pazienti sintomatici con BPCO, indipendentemente dal rischio di esacerbazione.

In secondo luogo, le nuove LG propongono una rivisitazione del ricorso agli ICS, il cui impiego a lungo termine, come è noto, è associato ad effetti sistemici e locali.

In pratica, secondo le nuove LG, tutti i pazienti con BPCO dovrebbero iniziare il trattamento per la malattia in assenza di steroidi (fermo restando che l'associazione LABA/ICS potrebbe configurarsi come opzione terapeutica di prima scelta per alcuni pazienti, come quelli, ad esempio, affetti da overlap asma-BPCO).

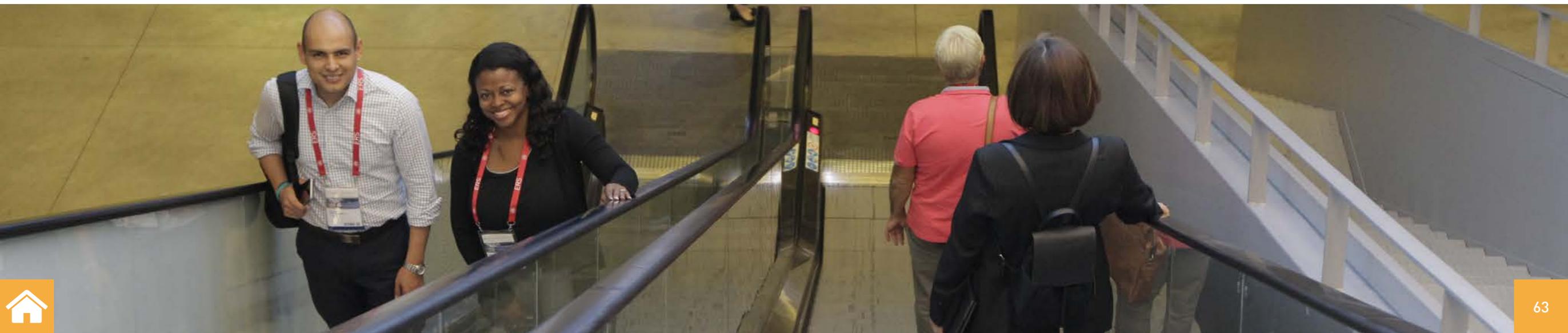
Il ricorso alla terapia tripla (LAMA/LABA/ICS) andrebbe riservato, invece, nei pazienti GOLD D che sperimentano ulteriori esacerbazioni di malattia, nonostante il trattamento con LAMA/LABA (in aggiunta al passaggio dalla terapia LAMA/LABA alla terapia tripla è possibile prendere in considerazione anche il passaggio da LABA/ICS alla terapia tripla in caso di persistenza della sintomatologia o della presenza di riacutizzazioni ulteriori).

Solamente coloro che presentano ≥ 2 riacutizzazioni/anno o ≥ 1 riacutizzazione, che comporta un ricovero ospedaliero, dovrebbero essere indirizzati verso una terapia comprensiva anche di ICS, dopo LAMA/LABA. Inoltre, la nuova strategia GOLD suggerisce che si può sospendere il corticosteroide inalatorio (ICS) in sicurezza, in pazienti affetti da BPCO, che siano nel gruppo GOLD D e stabili, usando un regime LAMA/LABA.

L'adozione delle nuove LG GOLD comporta uno shift dei pazienti studiati nei trial verso stadi GOLD di severità inferiore di malattia

La prima delle due analisi post-hoc presentate al Congresso ha rivalutato il posizionamento dei pazienti con BPCO in due studi registrativi sull'impiego di tiotropio-olodaterolo Respimat vs. tiotropio Respimat nella BPCO (studi TONADO e OTEMTO). I due trial, il primo condotto su più di 5.000 pazienti e il secondo su più di 1.500 pazienti con BPCO, avevano documentato un beneficio superiore derivante dall'utilizzo dell'associazione LAMA/LABA rispetto a tiotropio Respimat da solo in termini di miglioramento significativo della funzione polmonare e della qualità della vita, insieme alla riduzione della dispnea e dell'utilizzo di medicinali di soccorso.

I risultati di quest'analisi hanno evidenziato uno shift dei pazienti dei due trial sopra indicati da gruppi ad alto rischio a gruppi a basso rischio, in base alle nuove LG GOLD (fig. 3).



La seconda analisi post-hoc, questa volta limitata ai soli dati provenienti dagli studi TONADO, non solo ha confermato quanto osservato nell'analisi precedente ma ha dimostrato anche come il trattamento tiotropio-olodaterolo Respimat abbia avuto un maggior impatto, in termini di miglioramento, sulla qualità della vita (punteggio SGRQ) (fig. 4) e sul sintomo dispnea (punteggio TDI) rispetto al trattamento di confronto (indipendentemente dalla classificazione GOLD vecchia o nuova considerata).

Implicazioni degli studi

I risultati di queste due analisi post-hoc sull'impiego di tiotropio-olodaterolo Respimat vs tiotropio Respimat in pazienti con BPCO hanno evidenziato, alla luce delle nuove Linee Guida GOLD, uno shift dei pazienti dei due trial sopra indicati da gruppi

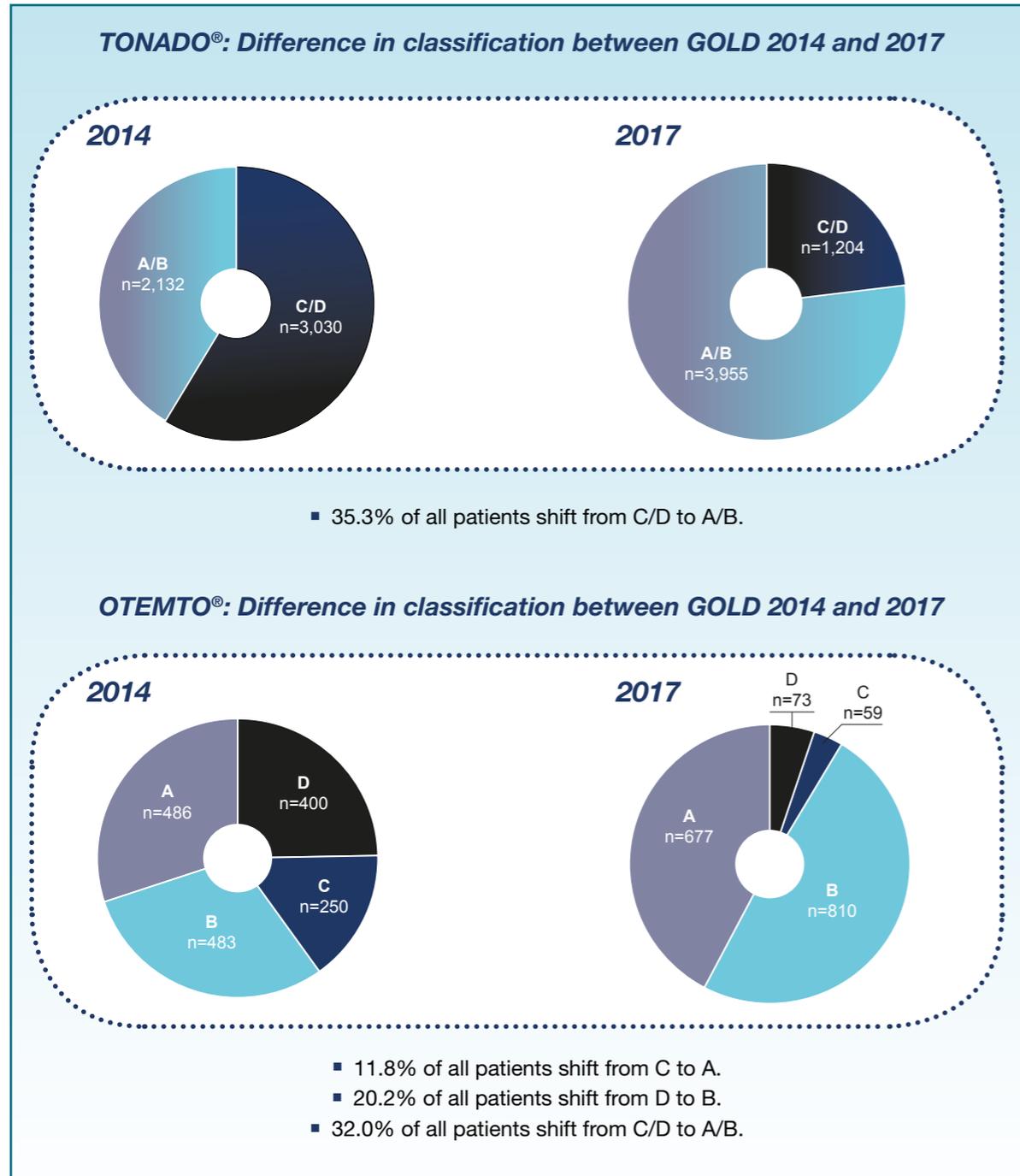
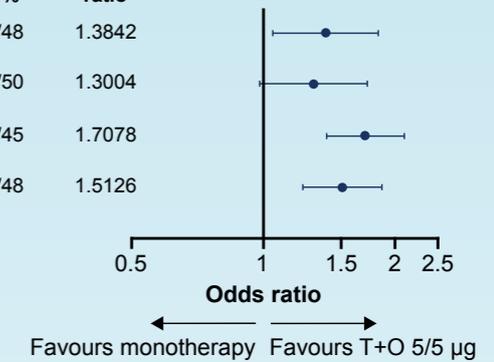


Figura 3

SGRQ responders

Comparison	n/n	Responders, %/%	Odds ratio
2014 T+O 5/5 µg vs Olo 5 µg	390/412	56/48	1.3842
T+O 5/5 µg vs Tio 5 µg	390/393	56/50	1.3004
2017 T+O 5/5 µg vs Olo 5 µg	739/744	58/45	1.7078
T+O 5/5 µg vs Tio 5 µg	739/720	58/48	1.5126



compared with the monocomponents.

TDI responders

Comparison	n/n	Responders, %/%	Odds ratio
2014 T+O 5/5 µg vs Olo 5 µg	396/425	55/50	1.2315
T+O 5/5 µg vs Tio 5 µg	396/395	55/52	1.1584
2017 T+O 5/5 µg vs Olo 5 µg	751/768	53/47	1.3051
T+O 5/5 µg vs Tio 5 µg	751/737	53/48	1.2532

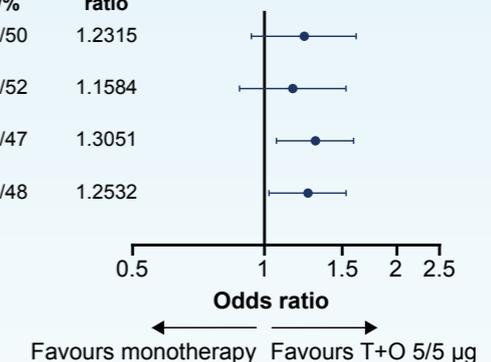


Figura 4



GUARDA IL VIDEO

ad alto rischio a gruppi a basso rischio, riducendo la platea dei pazienti candidabili a trattamento con ICS.

Tali risultati suffragano un'ulteriore analisi post-hoc dei dati dello studio WISDOM, di recente pubblicazione su AJRCCM (4).

WISDOM aveva valutato l'effetto della sospensione di ICS (fluticasone propionato) in soggetti affetti da BPCO da grave a molto grave, con storia di riacutizzazione, in terapia con tiotropio e un LABA (salmeterolo).

Dall'analisi post-hoc dei dati di questo studio è emerso che solo il 7% della popolazione reclutata al suo interno poteva beneficiare dell'aggiunta di ICS a tiotropio/LABA. Tale sottogruppo rispondeva alle caratteristiche seguenti: 1) era affetto da BPCO severa/molto severa; 2) aveva una storia di 2 o più esacerbazioni

annuali di malattia 3) presentava una conta ematica di eosinofili > 300 cellule/ μ l.

Riassumendo

- Le nuove raccomandazioni sul trattamento della BPCO dovrebbero stimolare una rivalutazione della terapia di mantenimento di questi pazienti.
- Secondo le ultime raccomandazioni, le combinazioni LAMA/LABA hanno un ruolo centrale nella terapia di mantenimento della BPCO.
- L'associazione tiotropio-olodaterolo Respimat è più efficace di tiotropio Respimat sin dai primi stadi nel corso dei quali i pazienti necessitano di terapia di mantenimento.
- Una storia di esacerbazioni frequenti (>2 episodi/anno), in associazione ad una conta eosinofila elevata (>300 cellule/ μ l) identifica un piccolo sottogruppo di pazienti a rischio elevato di esacerbazione dopo sospensione completa del trattamento con ICS.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Buhl R et al. Impact of grouping patients by 2017 GOLD strategy assessment criteria: a post-hoc analysis of the TONADO ed OTEMTO trials. ERS 2017; Poster PA 3624
2. Ferguson GT et al. The impact of grouping patients by 2017 GOLD COPD strategy on response to therapy: post-hoc results from the TONADO tiotropium+olodaterol trials. ERS 2017; Poster PA 3634
3. <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
4. Calverley, PMA et al. (2017). Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. *Pneumologie*. 71. S1-S125. 10.1055/s-0037-1598315.

BPCO, con aclidinio/formoterolo migliora anche la performance fisica

La combinazione di aclidinio, un'antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA), e formoterolo, un beta agonista a lunga durata d'azione (LABA), migliora la performance fisica dei pazienti con Bpco permettendo di superare il limite di miglioramento dell'attività fisica necessario per ottenere un beneficio clinico significativo.

È quanto emerso dallo studio **ACTIVATE** pubblicato sull'International Journal of COPD e presentato al Congresso ERS di Milano.

Oltre ai farmaci, anche l'esercizio fisico è utile per ridurre la dispnea nei pazienti con Bpco e anche le linee guida internazionali sottolineano l'importanza del movimento per questi pazienti. Tuttavia, la mancanza di fiato durante lo sforzo può indurre questi soggetti a diminuire o evitare l'esercizio fisico. Ma con l'inattività i muscoli si indeboliscono e fare movimento diventa ancora più difficile. Questo circolo vizioso può essere interrotto rimanendo attivi ed è per questo che una parte fondamentale della gestione della Bpco consiste nell'aiutare i pazienti ad aumentare i livelli di attività fisica.

Lo studio ACTIVATE

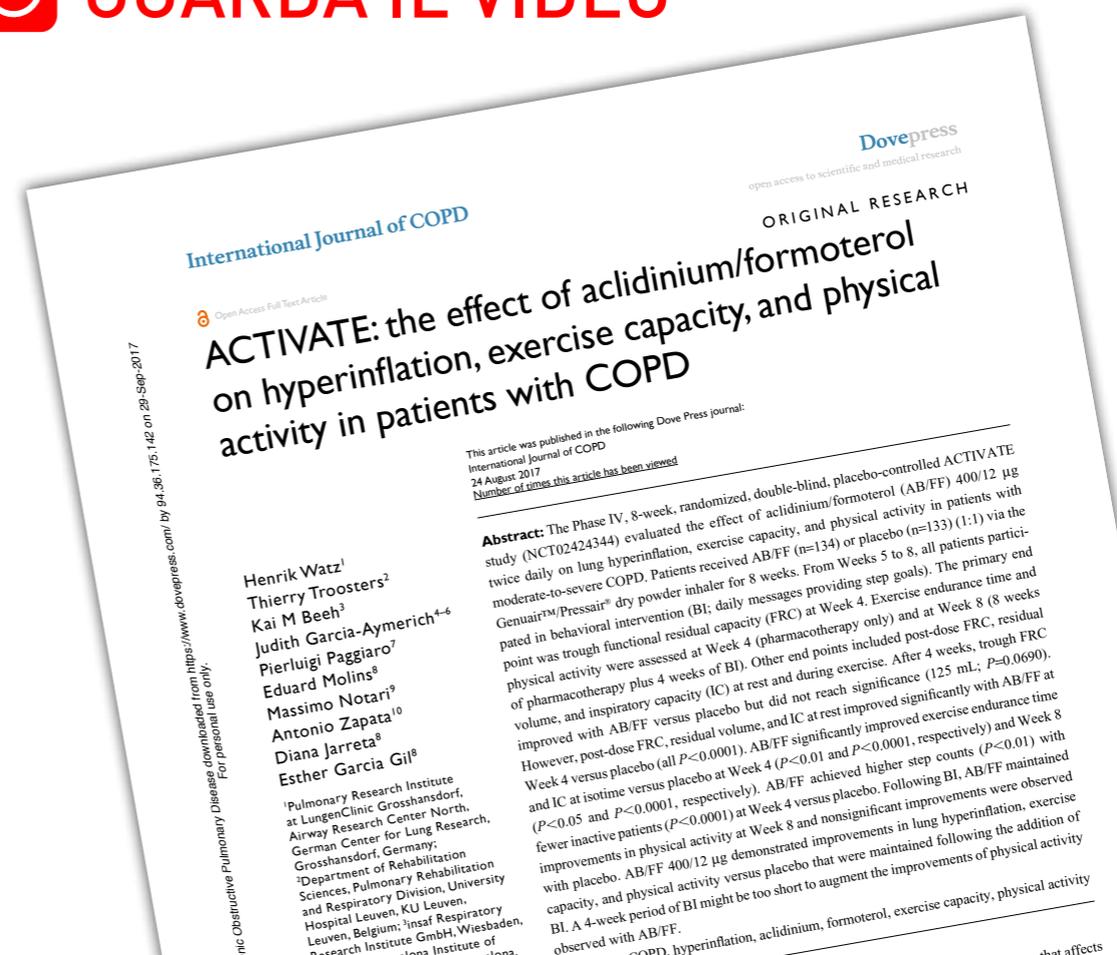
Lo studio ACTIVATE è un trial di fase IV che ha valutato gli effetti della combinazione di aclidinio e formoterolo, somministrati alla dose da 400/12 µg due volte al giorno, sulla funzione polmonare e sull'attività fisica dei pazienti con Bpco nella forma moderata-severa della malattia.



Prof. Pierachille Santus

BPCO, con aclidinio/formoterolo migliora anche la performance fisica

 **GUARDA IL VIDEO**



“Si tratta di uno studio innovativo, che ha voluto analizzare attraverso una valutazione scientifica molto approfondita, gli effetti della doppia broncodilatazione con acilidinio/formoterolo sull’attività fisica dei pazienti con Bpco”, spiega **Pierachille Santus**, Professore di Malattie dell’Apparato Respiratorio dell’Università degli Studi di Milano.

Lo studio, condotto tra aprile 2015 e luglio 2016 in Europa e Canada, ha arruolato pazienti di età ≥ 40 anni, fumatori, con diagnosi di Bpco moderata-severa, con capacità funzionale residua (CFR) $>120\%$, FEV1 $\geq 40\%$ e $<80\%$, con FEV1/capacità vitale forzata (CVF) $<70\%$ e un livello di dispnea secondo la scala mMRC (modified Medical Research Council) ≥ 2 .

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la combinazione acilidinio/formoterolo (n=134) o placebo (n=133) per un periodo di 8 settimane. Dalla settimana 5 alla 8, i pazienti sono stati sottoposti anche a un intervento di tipo comportamentale attraverso un’applicazione per smartphone che li incoraggiava ad aumentare l’esercizio fisico.

Gli esperti hanno valutato la funzione polmonare dei pazienti attraverso la misurazione di diversi parametri clinici e l’attività fisica dei pazienti attraverso il conteggio dei passi giornalieri percorsi dai pazienti, misurati con il “contapassi” DynaPort MoveMonitor, indossato dai partecipanti per un periodo di una settimana al basale, e dopo 4 e 8 settimane di trattamento.

I ricercatori hanno anche valutato il cambiamento rispetto al basale dei risultati ottenuti con il questionario “Daily PROactive Physical Activity in COPD” (D-PPAC) dopo 4 e 8 settimane di terapia. Il questionario è uno strumento di valutazione dei “patient reported outcome”, ovvero del percepito del paziente riguardo l’attività fisica svolta e il benessere fisico.

Risultati

Funzione polmonare

I pazienti in terapia con la combinazione LABA/LAMA per 4 settimane hanno mostrato un miglioramento della funzione polmonare rispetto al placebo. In particolare, i pazienti in terapia con acilidinio/formoterolo hanno mostrato una maggior riduzione della CFR a 4 settimane rispetto al basale, verso placebo (-0,170 L) (P=0,0034). Dopo 4 settimane di trattamento, acilidinio/formoterolo ha migliorato anche altri parametri per la valutazione della funzione polmonare, rispetto ai controlli (**tab. 1**).

Lung function at Week 4 (ITT population)			
	Placebo (n=133)	AB/FF 400/12 μg (n=134)	LSM difference (95% CI)
Change from baseline in post-dose lung function parameters at Week 4			
FRC, ^a L	-0.146	-0.511	-0.366**** (-0.515, -0.216)
RV, ^a L	-0.094	-0.559	-0.465**** (-0.649, -0.281)
IC ^b at rest, L	-0.081	0.212	0.293**** (0.208, 0.378)
sGaw, ^a s ⁻¹ kPa ⁻¹	0.014	0.356	0.341**** (0.245, 0.437)
Change from baseline in pre-dose lung function parameters at Week 4			
FEV ₁ , L	-0.051	0.159	0.209**** (0.161, 0.258)
FVC, L	-0.051	0.208	0.259**** (0.182, 0.337)
RV, L	-0.051	-0.195	-0.144§ (-0.292, 0.004)
sGaw, s ⁻¹ kPa ⁻¹	-0.015	0.135	0.150**** (0.095, 0.205)

Notes: ****P, 0.0001 versus placebo; §P=0.0558 versus placebo. ^aMeasured via body plethysmography 2 h post-dose; ^bMeasured via spirometry 3 h post-dose.
Abbreviations: AB, acilidinium bromide; CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FF, formoterol fumarate; FRC, functional residual capacity; FVC, forced vital capacity; IC, inspiratory capacity; ITT, intent-to-treat; LSM, least squares mean; RV, residual volume; sGaw, specific airway conductance.

Tabella 1

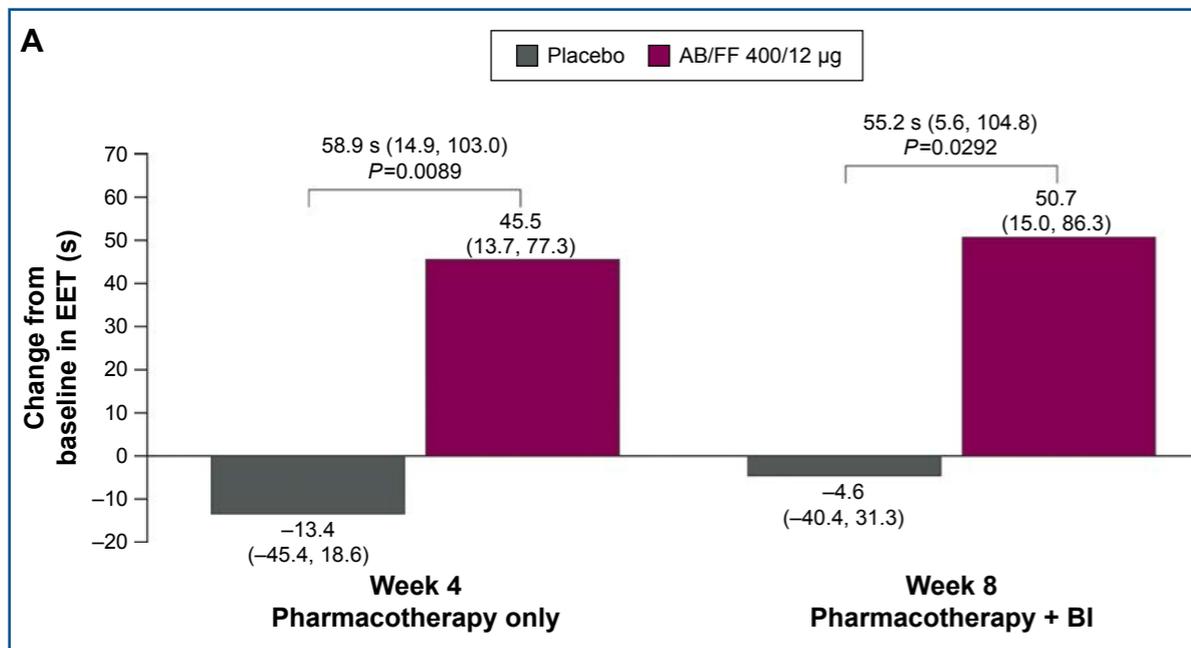


Figura 1-A

Capacità di esercizio

Aclidinio/formoterolo ha migliorato la capacità di esercizio come dimostrato dall'aumento della durata dell'esercizio al ciclo-ergometro a 4 e 8 settimane (58,9 s; P=0,0089 e 55,2 s; P=0,0292). (fig. 1-A). La combinazione dei farmaci ha anche migliorato la capacità inspiratoria durante l'esercizio a 4 e 8 settimane, con una differenza tra i trattamenti nella capacità inspiratoria a parità di durata di esercizio di 0,246 L e 0,226 L e una differenza nella capacità inspiratoria alla fine dell'esercizio di 0,218 L e 0,19 (P<0,0001 per tutte le variabili analizzate). (fig. 1-B)

Attività fisica

Dopo quattro settimane di trattamento, acclidinio/formoterolo ha diminuito significativamente la percentuale di pazienti inattivi (< 6000 passi al giorno) rispetto al placebo (odds ratio [OR], 0,27; P<0,0001). (fig. 2-A)

La combinazione dei farmaci ha anche aumentato il numero di passi giornalieri (+621) a 4 settimane rispetto al basale, verso una riduzione di 110 passi osservata con placebo (P=0,0016). La

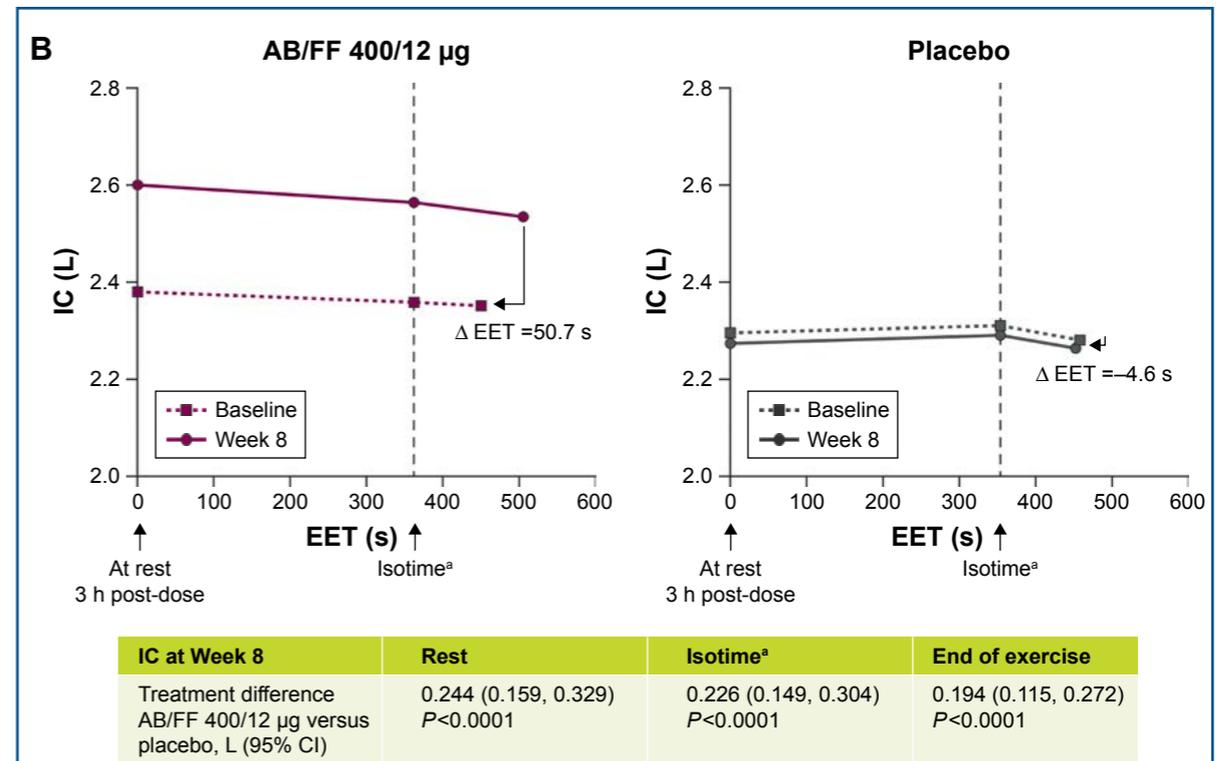


Figura 1-B

differenza tra la combinazione dei farmaci e il placebo era pari a 731 passi in più al giorno con acclidinio/formoterolo. (fig. 2-B)

Questo dato è importante in quanto uno studio precedente ha dimostrato che con 600 passi in più al giorno si può ottenere un beneficio clinico significativo nei pazienti con BPCO. Aclidinio/formoterolo è l'unico LABA/LAMA ad aver dimostrato un aumento dell'attività fisica superiore a 600 passi giornalieri nei pazienti con BPCO.

Inoltre, nello studio presentato all'ERS, è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento in favore di acclidinio/formoterolo nella durata giornaliera dell'attività fisica di moderata intensità e nel livello di dispendio energetico associato all'attività fisica.

L'intervento comportamentale, nelle ultime 4 settimane di studio (dalla settimana 5 alla settimana 8), ha mantenuto i miglio-

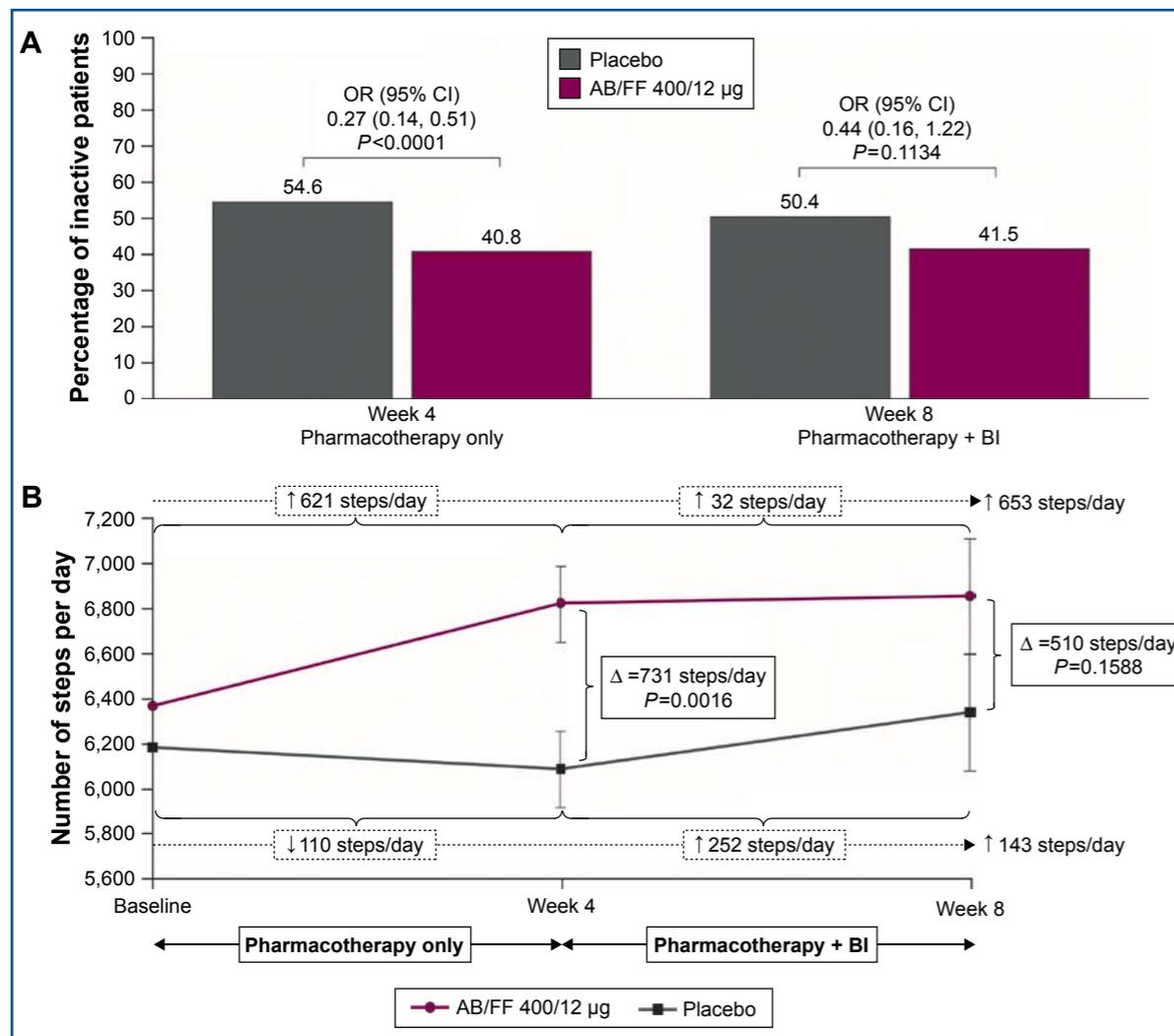


Figura 2-A,B

ramenti osservati nelle prime settimane nei pazienti assegnati alla combinazione dei farmaci. Tale risultato non è stato osservato nel gruppo placebo.

Patient reported outcome (PRO)

I pazienti hanno risposto alle domande del questionario D-PPAC per la valutazione dei PRO ogni sera per un periodo di una settimana al basale, a 4 settimane e a 8 settimane. Le domande poste ai pazienti riguardavano la quantità e la difficoltà dell'attività fisica svolta. Anche in questo caso gli esperti hanno osservato un miglioramento significativo per tutti i domini valutati, con la combinazione dei farmaci, a 4 settimane (P<0,03).

“Aclidinio/formoterolo ha migliorato la funzione polmonare dei pazienti, ma soprattutto il numero di passi percorsi durante la giornata. I pazienti trattati con la combinazione LABA/LAMA hanno percorso più di 700 passi in più al giorno rispetto ai controlli, questo significa molta attività fisica in più rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi risultati hanno una rilevanza clinica importante perché è stato dimostrato che percorrere 600 passi in più al giorno porta a benefici clinici significativi. Riuscire a muoversi di più significa anche riuscire a svolgere più facilmente le proprie attività quotidiane e coltivare i propri interessi. Questo significa avere una qualità di vita migliore”, ha sottolineato **Santus** commentando i risultati dello studio.

Elisa Spelta

Bibliografia:

Henrik Watz et al., *ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD*, sull'*International Journal of COPD*



- Lo studio ACTIVATE dimostra che aclidinio/formoterolo migliora la funzione polmonare dei pazienti con BPCO
- La combinazione dei farmaci ha anche un effetto positivo sull'attività fisica dei pazienti aumentando il numero di passi percorsi durante la giornata rispetto al placebo di un numero superiore a 700.
- Un aumento di 600 passi percorsi durante la giornata porta a benefici clinici significativi nei pazienti con BPCO
- Aclidinio/formoterolo è il primo LABA/LAMA ad aver dimostrato di aumentare di più di 600 il numero di passi giornalieri nei pazienti con BPCO.



L'aderenza alla terapia anti BPCO non è più un problema. Ci pensa la tecnologia

Tra le principali sfide che lo pneumologo deve affrontare quotidianamente vi è l'aderenza alle terapie per i propri pazienti in cura per asma o Bpco.

“L'aderenza è un problema importante. Meno del 50% dei nostri pazienti assume le terapie in modo continuativo seguendo le nostre indicazioni”, spiega il professore **Fulvio Braido**, pneumologo della Clinica di Malattie Respiratorie e Tisiologia dell'Università degli Studi di Genova. “Anche l'OMS ha stabilito che, piuttosto che avere nuovi farmaci, sarebbe importante migliorare l'utilizzo degli strumenti che abbiamo già a disposizione. Il rapporto medico-paziente ha un ruolo fondamentale per migliorare l'aderenza terapeutica, ma oggi la tecnologia sta andando incontro alle esigenze dei pazienti, i device stanno migliorando e consentono di aumentare l'aderenza alle terapie”.

In questa direzione sta andando la ricerca delle aziende farmaceutiche, le quali stanno puntando a migliorare i device, per renderli sempre più facili da utilizzare e con la possibilità di fornire al medico un feedback sul loro corretto utilizzo.

Come funziona Turbo+

Al congresso ERS di Milano è stato presentato il primo device elettronico in ambito respiratorio che, grazie alla combinazione con un'App per smartphone, permette il monitoraggio della terapia nei pazienti con asma.

Il device, che prende il nome di **Turbo+**, si assembla all'inalatore Turbohaler contenente budesonide/formoterolo ed è dotato di un “microfono” che permette di “sentire” quando il paziente



Prof. Fulvio Braido

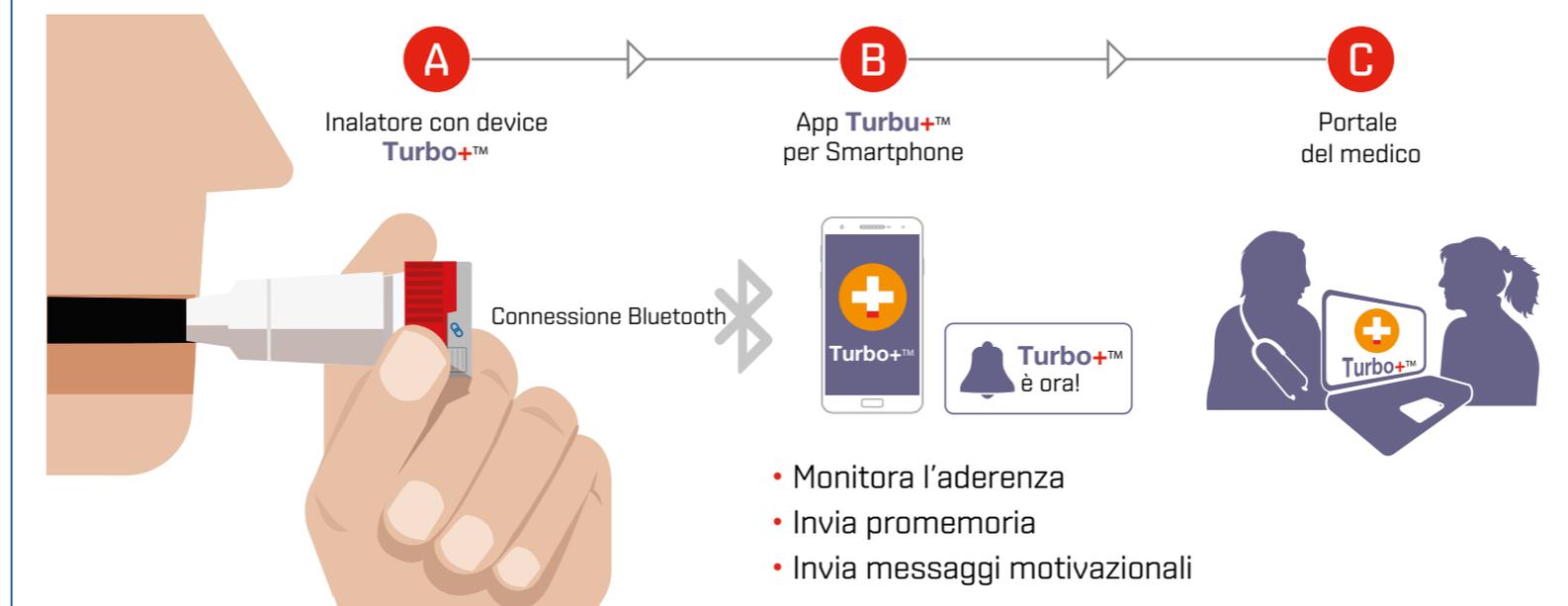
Aderenza alla terapia anti BPCO: con la tecnologia un problema in via di risoluzione

 **GUARDA IL VIDEO**

fa l'inalazione e di registrare tutte le inalazioni attraverso l'App, così da offrire l'opportunità sia al paziente sia al medico curante di verificare la continuità terapeutica.

Il medico provvede alla registrazione del paziente nel momento stesso in cui consegna l'inalatore, così da garantire una corrispondenza univoca tra device e paziente. Una volta collegato attraverso l'App, scaricabile dal paziente sul proprio smartphone, Turbo+ invierà informazioni dettagliate sul numero e la data delle inalazioni, permettendo così al paziente un costante controllo della propria terapia. Il medico a sua volta avrà un accesso riservato attraverso un portale cosicché, durante la visita di controllo, potrà verificare se il paziente è ben controllato ed è aderente alla terapia.

Come funziona Turbo+



Inoltre, l'App consente al paziente di impostare degli allarmi per ricordarsi di fare l'inalazione, supportandolo quindi nel rispetto della terapia.

Le informazioni di ritorno per il medico

Turbo+ permette al medico di verificare se il paziente sta assumendo correttamente il farmaco, seguendo le sue indicazioni, e se è aderente al trattamento. Inoltre, lo strumento permette al medico di monitorare l'andamento della terapia a cui è sottoposto il paziente. Se il paziente è aderente alla terapia, come registrato dallo strumento, ma non mostra i benefici sperati, il medico potrà quindi aggiustare il trattamento in base alle esigenze del paziente.

Turbo+ è quindi uno strumento che permette di controllare l'aderenza al trattamento ma anche di monitorare l'andamento della terapia.

Ad oggi, 100 centri italiani hanno a disposizione questo device ed oltre 350 pazienti lo stanno utilizzando.

"Questo strumento rappresenta un'importante innovazione nell'ambito del trattamento dei pazienti asmatici. Molto spesso i medici assegnano al paziente una terapia ma non hanno modo di sapere se questa sarà portata avanti con continuità: sappiamo che molto spesso ciò non avviene, soprattutto nel caso di pazienti non gravi, i quali sottovalutano la portata di questa patologia. Penso quindi che questo strumento potrà aiutare sia i medici sia i pazienti a verificare che vi sia una effettiva continuità terapeutica", spiega Braido.

Elisa Spelta

Maggiore incidenza di BPCO tra gli infermieri addetti alla disinfezione ospedaliera



Esiste un'associazione tra l'esposizione ai disinfettanti e l'incidenza più alta di malattie polmonari croniche ostruttive (BPCO) negli infermieri. È quanto emerge da uno studio (1) i cui risultati sono stati esposti a Milano, nel corso del recente Congresso Internazionale ERS (European Respiratory Society).

«Circa il 37% degli infermieri ha riferito di essere coinvolto settimanalmente nell'uso di disinfettanti per pulire le superfici» ha sottolineato il primo autore della ricerca, **Orianne Dumas**, dell'Istituto Francese di Salute e Ricerca Medica (INSERM) a Villejuif (Francia).

Analisi basata sui dati dello studio americano NHS II

L'analisi dei dati provenienti dall'“US Infirmieries Health Study II” (NHS II) ha dimostrato come il personale infermieristico che ha utilizzato vari disinfettanti per pulire le superfici negli ospedali abbia avuto un aumento di rischio del 22% di sviluppare BPCO entro 8 anni (odds ratio corretto [aOR]: 1,22; 95% CI 1,04-1,43).

Dumas ha anche riferito di un'analogia associazione suggerita relativa all'uso settimanale di disinfettanti per pulire gli strumenti (19% esposti; AOR 1,18; 95% CI 0.98-1.43).

L'esposizione ad alto livello a specifici disinfettanti valutati dai ricercatori - glutaraldeide, candeggina, perossido di idrogeno e composti ammoniacali quaternari (noti anche come “quats”) - sono stati associati a BPCO incidente (P inferiore a 0,05), con ORs che vanno da 1,24 a 1,32.

La ricercatrice ha osservato che studi precedenti avevano già collegato l'esposizione ai disinfettanti con problemi respiratori, come l'asma, tra i lavoratori in ambito sanitario. I potenziali effetti negativi dell'esposizione ai disinfettanti sulla BPCO hanno però ricevuto molta meno attenzione, sebbene studi pregressi abbiano dimostrato che il lavoro di addetto alle pulizie risulti associato a un rischio più elevato di BPCO.

Evidenze sull'uso dei disinfettanti nelle strutture di ricovero e cura negli USA

In un altro studio pubblicato quest'anno (2), il gruppo di Dumas ha descritto i disinfettanti utilizzati dal personale infermieristico degli Stati Uniti e ha indagato le differenze qualitative e quantitative in base alle caratteristiche del luogo di lavoro e alla regione. Si è riscontrato che l'igiene in un ospedale risulta legata a un maggior uso di disinfettanti (OR: 2,06; 95% CI: 1,89-2,24) ma a un inferiore impiego dei prodotti formulati in spray (OR: 0,74; 95% CI 0,66-0,82).

Inoltre, gli infermieri che operano in ospedali di dimensioni minori (meno di 50 posti letto rispetto ad almeno 200) hanno più

probabilità di fare uso di disinfettanti (OR: 1,69; 95% CI: 1,23-2,32) e spray (OR: 1,69; 95% CI: 1,20-2,38). Infine, l'uso degli spray è risultato inferiore nell'area occidentale del Paese rispetto a quella nord-orientale (OR: 0,75; 95% CI 0,58-0,97).

Considerazioni di salute occupazionale da integrare nelle linee guida di igiene in strutture sanitarie

Stando alle nostre conoscenze, siamo i primi a segnalare a un Congresso ERS un legame tra disinfettanti e BPCO negli operatori sanitari e a indagare su specifici prodotti chimici che potrebbero essere alla base di questa associazione, ha affermato Dumas.



«I nostri risultati forniscono ulteriori prove degli effetti dell'esposizione a disinfettanti sui problemi respiratori ed evidenziano l'urgenza di integrare queste considerazioni sulla salute occupazionale nelle linee guida per la pulizia e la disinfezione nelle strutture sanitarie, come appunto gli ospedali» ha aggiunto.

«Alcuni di questi disinfettanti, come i candeggianti e i 'quats', sono spesso utilizzati negli abituali lavori domestici e l'impatto potenziale del loro uso nelle case private sullo sviluppo di BPCO non è noto» ha proseguito la studiosa.

«Studi precedenti» ha puntualizzato Dumas «hanno trovato un legame tra l'asma e l'esposizione in casa ai prodotti per le pulizie e ai disinfettanti, quali candeggina e spray. Quindi è importante indagare ulteriormente su questo aspetto».

Sono più di 100.000 gli infermieri negli USA che hanno partecipato all'NHS II (3). Il gruppo di Dumas ha analizzato i dati degli infermieri (età media: 54 anni) che erano ancora in attività lavorativa (n = 55.185) e non avevano anamnesi patologica positiva per BPCO nel 2009. Li ha seguiti poi per circa 8 anni, fino al maggio 2017. Durante tale periodo tempo, 663 infermieri hanno sviluppato una BPCO secondo diagnosi effettuata da un medico.

L'esposizione degli infermieri ai disinfettanti è stata valutata tramite un questionario e il "Job-Task-exposure Matrix" che ha assegnato l'esposizione ai disinfettanti in base al tipo di lavoro o di attività. Gli infermieri sono stati intervistati ogni due anni, ha spiegato Dumas. I risultati sono stati corretti per i fattori che avrebbero potuto influenzare il risultato, come fumo, età, indice di massa corporea ed etnia.

«Questa nuova ipotesi merita ulteriori ricerche» ha concluso la ricercatrice. Una limitazione dello studio, ha osservato, consiste nel fatto che era osservazionale.

Cautela e buon senso è quanto occorre nel parere del presidente eletto ERS

«Lo studio dimostra che si deve stare attenti quando si è vicini a sostanze note per essere irritanti per il polmone, anche perché sappiamo che l'irritazione polmonare nel tempo può condurre allo sviluppo della BPCO» ha affermato **Mina Gaga**, dell'Atene Chest Hospital e presidente eletto ERS.

«Raccomandiamo alle persone che lavorano con queste sostanze chimiche di utilizzarle correttamente e in particolare di non mescolarle» ha detto Gaga. «Del resto, non è possibile eliminare completamente il loro uso perché c'è bisogno di mantenere le cose pulite con questi agenti».

Il presidente eletto ERS ha pertanto concluso suggerendo alle persone di usare cautela e buon senso, per esempio aprendo una finestra quando si fa uso di queste sostanze. «Questo è vero per chiunque, non solo per gli infermieri negli ospedali» ha fatto notare.

Giorgio Ottone

Bibliografia:

1] *European Respiratory Society (ERS) International Congress 2017: Abstract OA1774. Milan, September 2017.*

2] *Dumas O, Wiley AS, Henneberger PK, et al. Determinants of disinfectant use among nurses in U.S. healthcare facilities. Am J Ind Med, 2017;60(1):131-40. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.22671/abstract>*

Questioni aperte sulla Bpco: ruolo di Mmg e Specialista, farmaci innovativi



Prof. Nicola Scichilone

BPCO: ruolo del medico di famiglia e dello specialista

[!\[\]\(ac1051c8cc12dfc4e4992192cf7270cc_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)

Bpco: ruolo del medico di famiglia e dello specialista

La Bpco è una patologia cronica estremamente diffusa nella popolazione generale, che merita quindi attenzione a tutti i livelli. Il medico di medicina generale ha un ruolo fondamentale nell'identificazione dei pazienti, perché la malattia tende ad essere sotto-diagnosticata nelle sue fasi iniziali. Il ruolo dello specialista è invece quello di confermare la diagnosi e di prendere gli eventuali provvedimenti terapeutici. La spirometria è un esame fondamentale per la diagnosi di Bpco, ma ha criteri di qualità che devono essere rispettati per ottenere un dato sicuro e affidabile.



Prof. Nicola Scichilone

BPCO: perchè in Italia si usa meno la doppia broncodilatazione

[!\[\]\(85738c880ffba1a5c2358403c2432780_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)

Bpco: perchè la doppia broncodilatazione si usa meno in Italia

La doppia broncodilatazione, ovvero l'associazione LABA/LAMA è la terapia di riferimento per la Bpco a livello internazionale, ma in Italia questi farmaci vengono prescritti poco. L'utilizzo di due principi attivi con differente meccanismo d'azione broncodilatatore, che mirano entrambi a migliorare la pervietà delle vie aeree, migliora i sintomi e la qualità di vita dei pazienti. La doppia broncodilatazione dovrebbe essere utilizzata in un ampio numero di pazienti e il prima possibile. Per questi motivi, è auspicabile che queste terapie abbiano maggiore spazio nella gestione farmacologica dei pazienti con Bpco, anche nel nostro Paese.

ASMA

- Salford Lung Study on Asthma, associazione fluticasone furoato - vilanterolo efficace anche nella pratica clinica reale
- IL-5 come target terapeutico nell'asma severo eosinofilico: focus su reslizumab
- Reslizumab, nuove conferme di efficacia
- Asma severo, quali sono i pazienti che rispondono meglio a benralizumab?
- Mepolizumab nell'asma severo, nuove conferme di efficacia
- Tiotropio Respimat, in aggiunta terapia mantenimento adulti, migliora funzione polmonare e controllo malattia
- Asma severo non controllato, tezepelumab centra endpoint primario efficacia in Fase II
- Asma allergico grave, i nuovi dati di vita reale dello studio Proxima
- Troppi antibiotici per i bambini asmatici, spesso non necessari
- Terapia ormonale sostitutiva potrebbe migliorare la funzione polmonare delle donne di mezza età?
- Ventilazione notturna a pressione positiva continua (CPAP) sicura nella sindrome da ipoventilazione dell'obeso
- In Europa, una persona su 4 'vittima' di fumo passivo al lavoro
- Dieta ed esercizio fisico regolare, importanti nei pazienti con asma anche se normopeso

Salford Lung Study on Asthma, associazione fluticasone furoato - vilanterolo efficace anche nella pratica clinica reale

4.233 pazienti, 74 medici di famiglia, 132 farmacie di comunità, più di 3.000 persone coinvolte (tra medici, personale infermieristico e farmacisti nella gestione dello studio), un sistema digitale centralizzato di archiviazione di dati elettronici, più di 62 milioni di data raccolti.

Box 1 - Cosa sono gli studi di effectiveness? L'esempio del Salford Lung Study on Asthma

Le Linee Guida correnti per la gestione dell'asma si basano prevalentemente sui dati provenienti dai trial clinici randomizzati (RCT), che, di norma, sono stati effettuati su pazienti selezionati attraverso criteri stringenti e sotto stretto monitoraggio,

Gli RCT, come è noto, rappresentano la base per i processi di registrazione dei farmaci e, di norma, escludono pazienti con storia di tabagismo e presenza di co-morbilità, di fatto mostrando una rilevanza limitata nella pratica clinica quotidiana.

Per contrastare i limiti intrinseci alla natura degli RCT, dalla comunità medico-scientifica è emersa la proposta di affiancare questi studi (e quelli osservazionali pre- e post-registrazione) con studi di effectiveness, in grado di utilizzare la robustezza statistica degli RCT ad una platea più ampia e rappresentativa di pazienti rispetto a quanto fatto dagli studi registrativi (pazienti con co-morbilità e poli-trattati (fig. 1 a-b)).



Prof. Pierachille Santus

Asma: fluticasone/vilanterolo efficace anche nella vita reale.
Lo conferma il Salford Lung Study

 **GUARDA IL VIDEO**

È in quest'ottica che si inserisce il *Salford Lung Study on Asthma*, che si è proposto di valutare l'effectiveness e la sicurezza di un trattamento iniziale in monosomministrazione giornaliera con fluticasone furoato ('FF') vilanterolo ('VI' or 'FF/VI') rispetto alla continuazione della terapia di mantenimento (usual care) un'ampia popolazione di pazienti asmatici provenienti dalla pratica clinica reale (uno studio analogo condotto in pazienti con BPCO – The Salford Lung Study on BPCO – è stato pubblicato lo scorso anno con risultati analoghi a favore della terapia di combinazione FF/VI).

Inserimento degli studi di effectiveness nell'iter registrazione farmaci

Come ha sottolineato ai nostri microfoni il dott. **Andrea Rizzi**, direttore medico dell'area respiratoria di GSK, "è auspicabile che gli studi di effectiveness, che non devono in alcun modo essere considerati alternativi agli studi di efficacy (RCT) e agli studi osservazionali - le informazioni ottenibili da queste tipologie di studi sono differenti - possano diventare parte integrante delle procedure di approvazione dei farmaci".

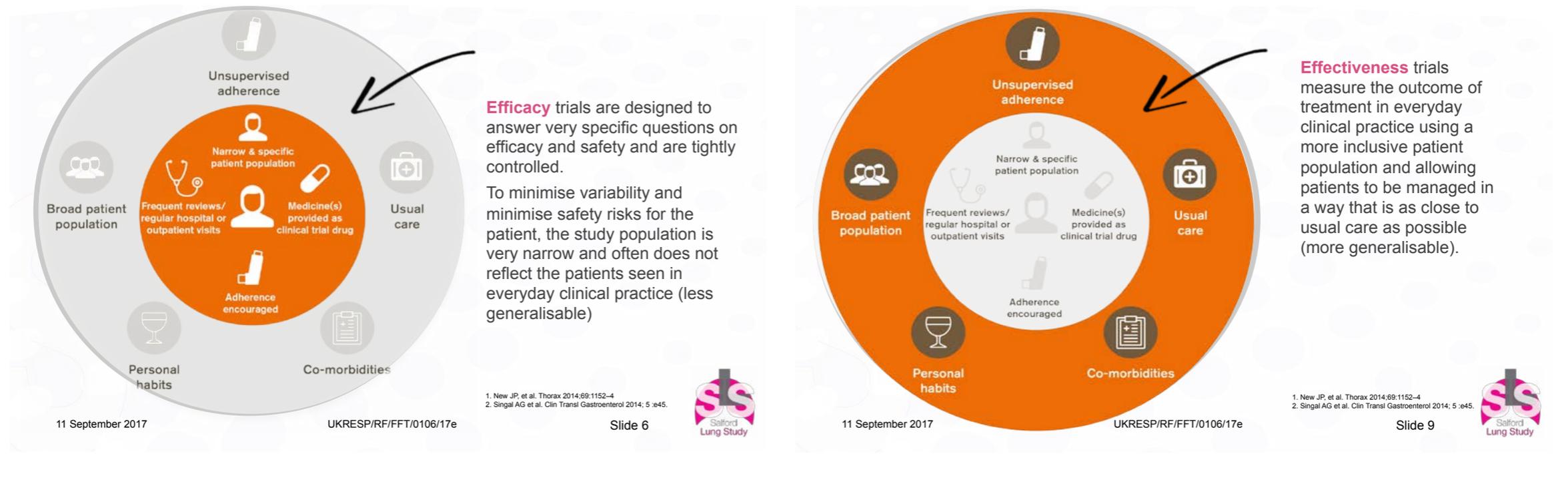
"In tal senso - continua Rizzi - ci stiamo muovendo con l'ente regolatorio europeo (EMA) mentre nel Regno Unito l'accordo a condurre questo tipo di studi è stato fatto precedentemente all'immissione in commercio dell'associazione farmacologica. Ciò anche allo scopo di dare un'indicazione al pagatore (payer) per assicurarlo sull'efficacia trattamento nella pratica clinica reale.

Un'integrazione di questi studi nell'iter di approvazione dei farmaci andrebbe anche a vantaggio del paziente che avrebbe un'informazione aggiuntiva rispetto ad un farmaco che eventualmente gli venisse prescritto perché già utilizzato in fase di studio per pazienti come lui o molto simili a lui".

"Ma l'impatto più importante - conclude Rizzi - sarebbe a livello sanitario: questi studi permetterebbero di conoscere la sicurezza di un farmaco che si decidesse di usare, avendo però la prova di efficacia e sicurezza su una popolazione più ampia del 3-5% di pazienti sui quali vengono eseguiti gli RCT".



Figura 1 ab - Efficacy vs effectiveness



Dietro l'apparente freddezza di questi numeri, si cela un grande lavoro di coinvolgimento del Medico di Medicina Generale e dei pazienti nel mondo della ricerca clinica per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia dell'asma nella pratica clinica reale, utilizzando alcuni "patient reported outcome".

Parliamo del *Salford Lung Study on Asthma*, uno studio di "effectiveness" (**box 1**) in aperto, randomizzato, controllato vs. placebo, avente due bracci di trattamento, pubblicato su *The Lancet* (1) e presentato in contemporanea al congresso ERS.

Box 2 – Salford Lung Studies: perché è stata scelta Salford (UK) per i due studi di effectiveness in pazienti affetti da BPCO e Asma?

Gli studi Salford Lung Study (on BPCO e on Asthma) prendono il nome dalla cittadina di Salford, Greater Manchester, Regno Unito, nella quale sono stati condotti. Sono il risultato di una collaborazione pionieristica (che sicuramente farà scuola) tra GSK, accademici, medicina del territorio e ospedaliera e la comunità residente in questa piccola cittadina del Regno Unito.

Gli studi sono stati resi possibili grazie all'infrastruttura digitale esistente che ha reso possibile il coinvolgimento di migliaia di pazienti, operatori sanitari e accademici della città di Salford (vedi **fig. 1**).

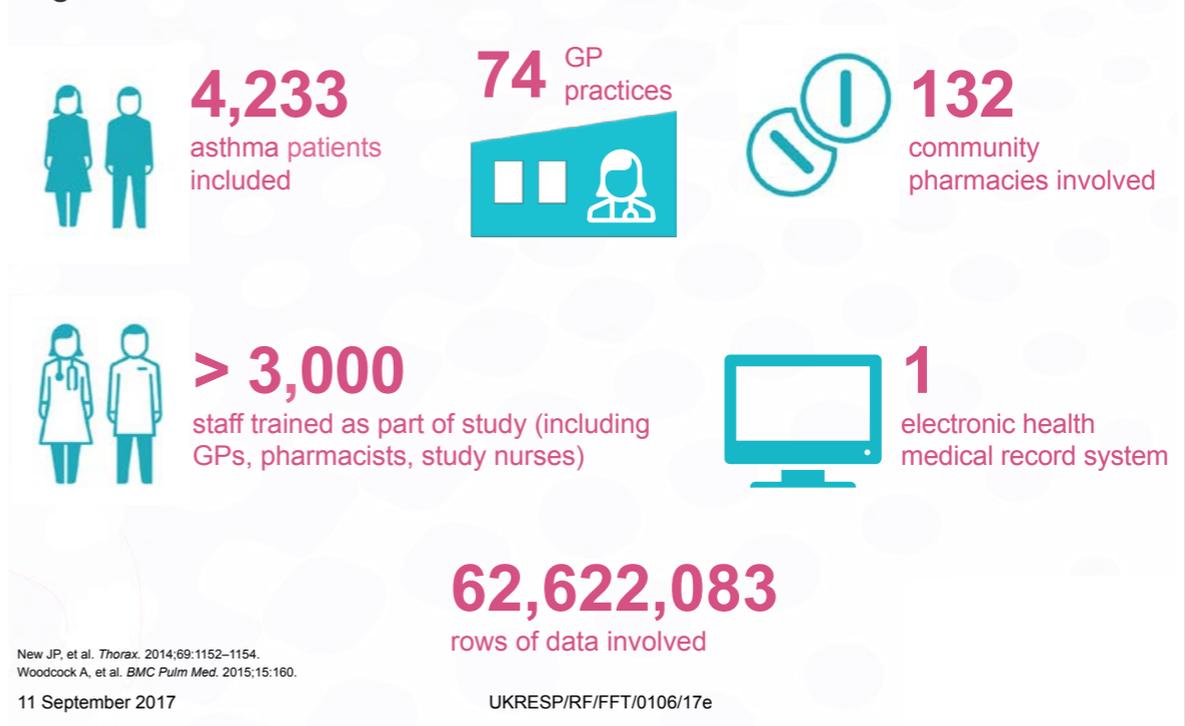
Il perno di questa infrastruttura poggia sulla condivisione di un sofisticato sistema di cartelle cliniche sanitarie elettriche (EMR) esistente presso la cittadina di Salford, in grado di mettere in connessione la Medicina Primaria (MMG e farmacisti del territorio) con le strutture ospedaliere.

Ciò è stato reso possibile grazie ad un software sviluppato ad hoc, all'interno della rete sanitaria nazionale, che ha integrato le informazioni delle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti che avevano fornito un consenso informato con i dati relativi alle loro interazioni quotidiane con i loro medici

di medicina generale, i farmacisti del territorio e le strutture ospedaliere.

Questo sistema di database collegato ha consentito un attento monitoraggio della sicurezza dei pazienti in tempo quasi reale, ma con la minima intrusione nella loro vita quotidiana.

Figura 1





Prof. Francesco Blasi

Il problema dell'aderenza alla terapia dell'asma

GUARDA IL VIDEO

Disegno dello studio

Lo studio è stato progettato per verificare l'efficacia di un trattamento per l'asma nella vita reale in un ampio gruppo di persone. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con FF/VI o a trattamento standard (steroidi inalatori da soli o associati ad un LABA).

I gruppi di trattamento erano ben bilanciati in base all'età, al sesso, all'abitudine al fumo, al BMI e ai valori iniziali ottenuti all'Asthma Control Test (**tab. 1**). I pazienti avevano generalmente una lunga storia pregressa di asma (>5 anni), riferivano quotidianamente sintomi riferiti all'asma, utilizzavano beta-agonisti come farmaci di soccorso più di 2 volte alla settimana (il 73% dei pazienti sottoposti a terapia convenzionale e il 71% di quelli trattati con FF/VI) e si erano svegliati nel cuore della notte a causa dell'asma nella settimana precedente l'inizio dello studio. Circa un paziente su 3 riferiva una storia di esacerbazione severa di malattia nel corso dell'anno precedente l'inizio dello studio.

	Usual care (n=2119)	Fluticasone furoate and vilanterol (n= 2114)
Age, years	50 (17)	50 (16)
Female	1241 (59%)	1257 (59%)
Body-mass index > 30 kg/m ²	903 (43%)	870 (42%)
Current smokers	429 (20%)	420 (20%)
Asthma control test score at baseline		
≥20	605 (29%)	601 (28%)
16–19	653 (31%)	655 (31%)
<15	861 (41%)	857 (41%)
Duration of asthma ≥5 years	1844 (87%)	1819 (86%)
Daytime symptoms more than twice per week	1926 (91%)	1904 (90%)
Nocturnal symptoms in past week	1053 (50%)	1064 (50%)
Number of exacerbations 12 months before randomisation		
0	1314 (62%)	2692 (65%)
1	501 (24%)	973 (22%)
>1	304 (14%)	568 (12%)
Comorbidities		
Any	812 (38%)	813 (38%)
Cardiac	164 (8%)	182 (9%)
Vascular	559 (26%)	540 (26%)
Diabetes	201 (9%)	205 (10%)

Data are mean (SD) or n (%).

Tabella 1

I pazienti erano affetti da numerose comorbidità quali l'ipertensione (il 26% dei pazienti sottoposti a terapia convenzionale e la stessa percentuale di pazienti sottoposti a trattamento con FF/VI), il diabete e la coronaropatia (5% in tutti i 3 gruppi).

Risultati relativi all'endpoint primario

Per l'endpoint primario a 24 settimane, una percentuale significativamente più alta di pazienti con asma sintomatica che avevano iniziato il trattamento con FF/VI ha ottenuto un miglior controllo della malattia (71%) misurato con l'Asma Control test (ACT) (v. **box 4**), in confronto ai pazienti che hanno mantenuto la terapia abituale (56%), (Odds ratio 2.00, 95% CI 1.70, 2.34; $p < 0.0001$) (**fig. 1a**).

Il trattamento abituale comprendeva corticosteroidi per via inalatoria (ICS) in monoterapia o in combinazione con LABA (Beta agonista a lunga durata d'azione). Il miglioramento nel controllo Re: Agenda 2018 dell'asma per FF / VI è stato osservato in pazienti in terapia ICS o ICS / LABA come previsto dal trattamento abituale (**fig. 1 bc**).

Risultati relativi ad endpoint secondari

Le analisi secondarie hanno dimostrato che, oltre al miglior controllo dell'asma, i pazienti in terapia con FF / VI hanno ottenuto un più elevato punteggio nella qualità di vita (misurata con il Questionario AQLQ), e un minore impatto sulla loro capacità di lavorativa e di partecipazione all'attività (misurata con il Questionario di Produttività e Impairment Attività, WPAI).

- I pazienti che hanno iniziato con FF / VI avevano un punteggio complessivo statisticamente significativo di AQLQ rispetto ai pazienti iniziati sulla terapia abituale (aumento rispetto al basale di $\geq 0,5$; OR 1.79 (95% CI 1,55-2,06); $p < 0,0001$).
- I pazienti che hanno iniziato il trattamento con FF / VI hanno registrato una maggiore diminuzione della disabilità lavorativa sul questionario WPAI rispetto a quelli che continuavano con la tera-

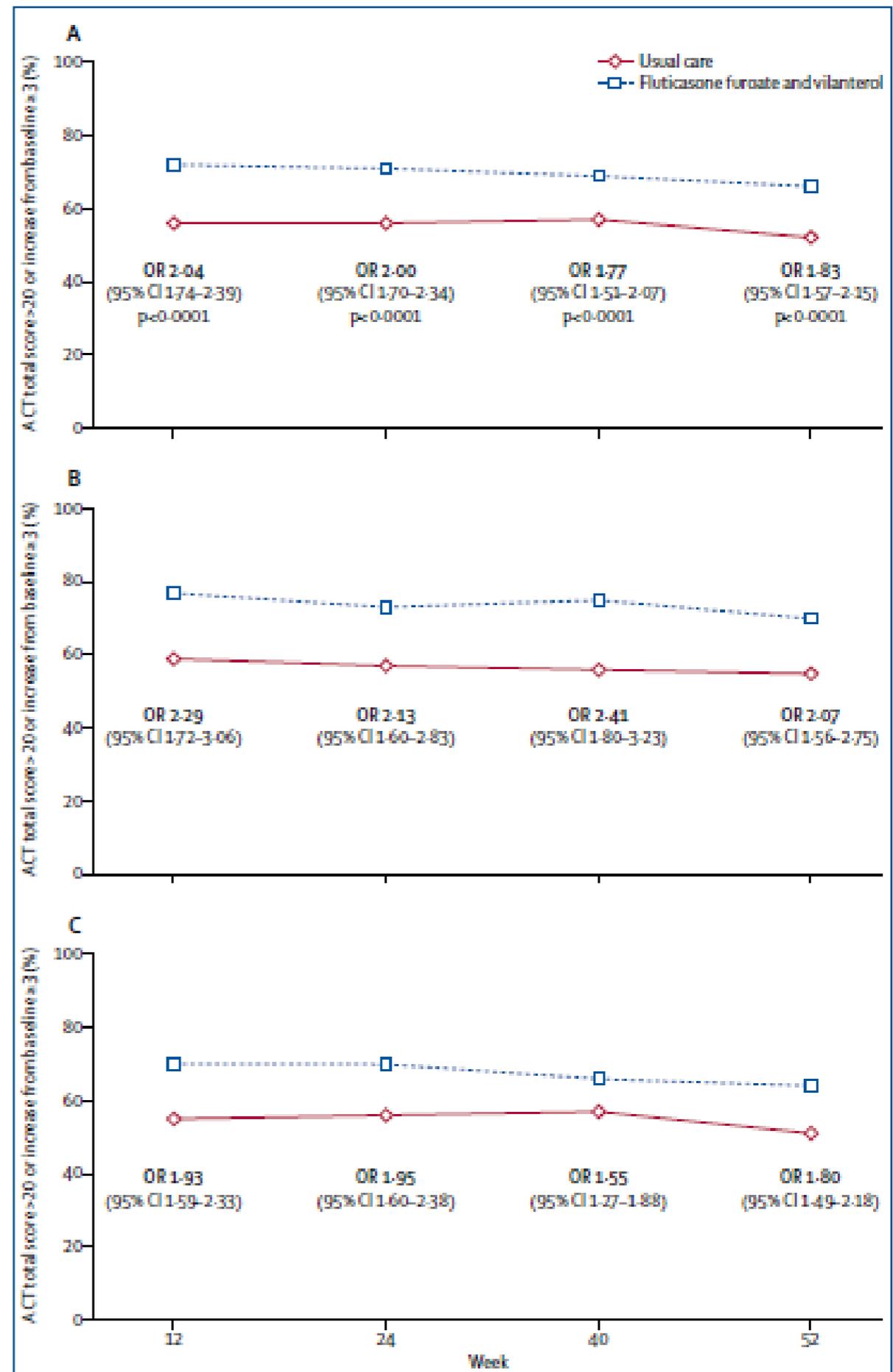


Figura 1 abc

Box 4- Perché è stato utilizzato L'Asthma Control Test (ACT) come endpoint primario di effectiveness del Salford Lung Study?

Obiettivi della gestione della malattia asmatica

La sintomatologia asmatica (respiro sibilante, dispnea tosse) tende di norma a variare per frequenza ed intensità, contribuendo a determinare l'impatto che la malattia esercita sulla qualità della vita di questi pazienti.

L'obiettivo chiave della gestione dell'asma consiste nel mantenere un controllo della malattia. Questo goal può essere raggiunto alleviando la sintomatologia, migliorando la funzione polmonare a livelli più prossimi alla norma, preservando i livelli di svolgimento delle attività quotidiane, prevenendo le esacerbazioni asmatiche e minimizzando gli eventi avversi legati all'assunzione di farmaci contro l'asma.

Informazioni sul test ACT (Asthma Control Test)

Sebbene le linee guida GINA (Global Initiative on Asthma) raccomandino un'appropriate gestione e un adeguato trattamento dell'asma bronchiale, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere il controllo della malattia, studi osservazionali mostrano che un numero rilevante di pazienti risulta ancora scarsamente controllato. I motivi della difficoltà nell'ottenere la stabilizzazione della malattia possono essere diversi, tra cui un trattamento farmacologico inappropriato e/o la scarsa adesione dei pazienti alla terapia raccomandata (1).

Non va trascurato, inoltre, il fatto che, a differenza di altre patologie croniche (diabete, ipertensione) nelle quali i parametri di valutazione sono quantificabili tramite un valore numerico, l'asma bronchiale non dispone di un indicatore di controllo semplice, riproducibile e quantificabile in un punteggio preciso (2).

Queste considerazioni hanno portato allo sviluppo e alla validazione dell'Asthma Control Test (ACT), un questionario sem-

plice costituito da 5 domande che forniscono un unico punteggio totale come misura composita del controllo dell'asma, offrendo così al paziente la possibilità di seguire costantemente la propria situazione clinica e di capire quando rivolgersi al medico curante (2).

Razionale d'impiego del test ACT come endpoint primario di effectiveness

Le misurazioni della funzione polmonare e delle esacerbazioni asmatiche costituiscono i due endpoint primari utilizzati nei trial clinici randomizzati (RCT) per valutare l'efficacia di un trattamento. Nei trial di effectiveness si impone, però, la necessità di ricorrere ad un endpoint facilmente misurabile nella pratica clinica quotidiana.

Il tasso di esacerbazioni severe rappresenta spesso un endpoint non realistico da conseguire in Medicina Primaria in ragione dell'elevato numero di pazienti richiesto per dimostrare l'esistenza di differenze tra due modalità di trattamento a confronto.

Quanto al test di funzione polmonare, inoltre, la sua esecuzione è spesso inferiore alle attese (soprattutto in Medicina Primaria) e non necessariamente correla con la sintomatologia clinica.

Alla luce delle considerazioni sopra indicate, il controllo dell'asma potrebbe essere considerato l'endpoint clinico di effectiveness più rilevante per documentare un beneficio clinico in Medicina Generale.

Bibliografia

1) Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; e-pub ahead-of-print.

2) Bettoncelli C et al. Il controllo dell'asma nei pazienti afferenti allo studio del medico di medicina generale. *Lo studio ACTIS. Rivista SIMG* (2010); 5: 28-36

pia abituale (-6,7% vs -4,0%, differenza -2,8% (95% CI - 4,4-1,1), $p < 0,0001$) e una maggiore riduzione della svalutazione attività (-10,4% vs -5,9%, differenza -4,5% (CI -5,9 a -3,2) $p < 0,0001$).

- Esistono numerose differenze nelle esacerbazioni di asma, ma non sono state statisticamente significative, riduzione di FF / VI del 2% rispetto alle cure usuali (95% CI -9-12, $p = 0.6969$). A questo riguardo i ricercatori hanno sottolineato come, in fase di disegno dello studio, abbiano escluso il tasso di esacerbazioni severe come outcome primario in ragione della frequenza limitata di questi eventi nella popolazione generale asmatica.
- Non sono risultate differenze nel tasso annuale di contatti di assistenza primaria connessi con l'asma nella popolazione totale. Nel gruppo trattato con FF / VI, si è registrato un aumento del tasso annuo di tutti i contatti di assistenza primaria rispetto alle cure convenzionali (aumento del 9,7%, del 95% CI 4,6% al 15,0%).
- Non esistono differenze per i contatti sanitari secondari (aumento dell'1,0%, -8,2 - 9,5).

- Il numero degli inalatori di salbutamolo (farmaco per l'urgenza) è stato inferiore nel gruppo iniziato con FF / VI rispetto alla consueta cura (differenza -0,8, 95% CI -1,1 a -0,5); $p < 0,0001$.

La sicurezza è stata valutata e il profilo di sicurezza di FF / VI nello studio Salford Lung è stato coerente con quanto riportato sul foglietto illustrativo di FF / VI. Nella popolazione "intent to treat" (ITT), l'incidenza di eventi avversi gravi (SAE) è stata la stessa in entrambi i bracci di trattamento.

Implicazioni dello studio

Come ha ricordato ai nostri microfoni il prof. **Francesco Blasi** (Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio presso l'Università degli Studi di Milano) "...la peculiarità del *Salford Lung Study on Asthma* è che si tratta uno studio pragmatico, che ha valutato l'efficacia comparativa di più trattamenti nella *real life* (effectiveness). Pur condividendo nella metodologia la pratica della randomizzazione in gruppi di trattamento, lo studio in questione non è un trial clinico randomizzato classico (RCT), dove vi sono dei cri-



teri di ingresso e di esclusione molto stringenti, validi per una popolazione super selezionata. Ciò consente una generalizzazione dei risultati che non è possibile osservare con gli RCT - spesso la popolazione reclutata nei clinical trial corrisponde al 2-3% della popolazione che ha una determinata malattia”.

Al di là del soddisfacimento dell'endpoint primario del controllo dell'asma (in base al test ACT di facile esecuzione) e dell'applicazione della robustezza statistica degli RCT alla vita reale (pazienti con comorbidità), lo studio si è caratterizzato per l'aver avuto criteri di esclusione minimi ed aver arruolato pazienti di età estremamente diverse. I medici avevano la possibilità di controllare i pazienti, gli eventuali accessi al Pronto Soccorso e in ospedale, gli effetti indesiderati dei farmaci, ma erano gli stessi pazienti a gestirsi i farmaci, come succede nella vita di tutti i giorni.

Lo studio – conclude Blasi - si aggiunge alle crescenti evidenze a supporto della nozione che la terapia con broncodilatatori a lunga durata d'azione, in aggiunta a steroidi inalatori (ICS), rappresenta uno dei capisaldi nella gestione del trattamento con l'asma. Il paziente asmatico, generalmente, viene controllato bene con questo tipo di trattamento, purchè, ovviamente, lo assuma correttamente, perché nessun farmaco (o combinazione farmacologica) funziona se non viene assunto in modo appropriato”.

Nicola Casella

Bibliografia

1) Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; e-pub ahead-of-print.

The Salford Lung Study on Asthma

- I trial clinici randomizzati (RCT), utilizzati anche per la registrazione dei farmaci, comprendono una popolazione di pazienti pari, nella migliore delle ipotesi, al 3-5% dei pazienti visitati nella pratica clinica reale
- The Salford Lung Study on Asthma è il primo e il più ampio studio randomizzato comparativo di effectiveness, condotto in una popolazione di pazienti rappresentativa della pratica clinica reale
- È stato utilizzato come endpoint primario di effectiveness il controllo dell'asma (misurato come miglioramento del punteggio ottenuto al test ACT) in luogo delle misurazioni della funzione polmonare e delle esacerbazioni asmatiche, utilizzate come endpoint primari di efficacia negli RCT
- Lo studio ha avuto criteri di esclusione minimi ed ha arruolato pazienti di età diverse. La terapia era direttamente gestita dal paziente, come nella vita reale, anche se i medici avevano la possibilità di controllare i pazienti
- Il controllo dell'asma (misurato come variazione del punteggio al test ACT) è risultato migliore con l'associazione fluticasone furoato-vilanterolo vs. usuale care indipendentemente dal comparator utilizzato (steroidi inalatori da soli o combinazione steroidi inalatori – LABA)



IL-5 come target terapeutico nell'asma severo eosinofilico: focus su reslizumab

L'asma è una malattia cronica respiratoria che si manifesta clinicamente con alcuni sintomi quali il respiro sibilante, la tosse, la dispnea e dolore toracico. Si caratterizza per la presenza di ostruzione bronchiale prevalentemente ascrivibile a variazioni infiammatorie e strutturali, responsabili dell'insorgenza di condizioni di iperreattività delle vie aeree respiratorie e broncocostrizione acuta.

La maggioranza dei pazienti asmatici è in grado di raggiungere un buon controllo della sintomatologia utilizzando trattamenti standard, che comprendono gli steroidi inalatori (ICS) e i broncodilatatori, come i LABA, eventualmente integrati con gli inibitori orali dei leucotrieni e/o con tiotropio.

Ciò nonostante, un 10-15% di pazienti asmatici, nonostante la terapia con dosi elevate di ICS/LABA, è affetto da asma grave, in quanto non ottiene un controllo adeguato della sintomatologia (punteggio basso al test ACT) o presenta almeno 2 riacutizzazioni/anno, causa di accesso e/o ospedalizzazione in strutture di Medicina d'Urgenza. Per quanto numericamente ridotti, i pazienti con asma grave hanno un notevole impatto sulla spesa sanitaria, al punto di assorbire quasi la metà dell'intero budget destinato alla gestione della patologia.

Fenotipizzazione dell'asma

La ricerca degli ultimi anni è arrivata a comprendere che l'asma "non è una singola malattia ma piuttosto una serie di diverse e complesse malattie, con ampie aree di sovrapposizione, o fenotipi, ognuno definito da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali".



Prof. Fulvio Braido

Asma severo: eosinofili e IL-5

GUARDA IL VIDEO

Il processo di fenotipizzazione dei pazienti asmatici in base alla tipologia cellulare prevalente responsabile dell'infiammazione ha permesso di individuare un fenotipo infiammatorio eosinofilico, neutrofilico, paucigranulocitico e misto.

Da questa fenotipizzazione è emerso che gli eosinofili rappresentano la popolazione di cellule infiammatorie di più frequente riscontro negli infiltrati cellulari delle vie aeree respiratorie dei pazienti asmatici, giocando un ruolo cruciale sia nell'asma allergico che in quello non allergico.

Ruolo di IL-5 nell'asma grave eosinofilico

L'asma eosinofilico ha origine dall'attivazione di pattern immunopatologici e pro-infiammatori, prevalentemente coordinata dai linfociti Th2 che rilasciano IL-5, IL-4 e IL-13. Quasi due pa-

zienti asmatici gravi su 3 soffrono di asma provocato da questo pattern flogistico.

In ragione del ruolo centrale giocato da IL-5 nei processi di maturazione, attivazione, proliferazione e sopravvivenza degli eosinofili, questa citochina rappresenta, di conseguenza, un bersaglio chiave nel trattamento dell'asma eosinofilo.

A suffragare questa osservazione va ricordato che, tra i molteplici effetti pleiotropici dei corticosteroidi, l'inibizione della sintesi di IL-5 rappresenta uno dei meccanismi più importanti alla base dell'azione anti-asma di questa classe di farmaci: questi farmaci, infatti, sono anche dei potenti induttori dell'apoptosi degli eosinofili.

Ciò detto, nonostante l'impiego regolare o quasi ininterrotto degli ICS o dei corticosteroidi orali, alcuni sottogruppi di pazienti asmatici presentano una persistente eosinofilia bronchiale e/o a livello ematico., associate ad un controllo non adeguato dell'asma. Sono questi i pazienti che possono trarre un beneficio potenziale dall'impiego di farmaci aggiuntivi alla terapia standard, come quelli biologici che hanno come target terapeutico IL-5

Che cosa è reslizumab?

Reslizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4, κ) diretto contro l'interleuchina-5 umana (IL-5). Reslizumab si lega specificamente all'IL-5 e interferisce con il legame dell'IL-5 con il suo recettore sulla superficie cellulare (fig. 1).

“Il farmaco – spiega ai nostri microfoni il prof. **Giacomo Pelaia**, ordinario di Malattie Respiratorie dell'Università degli Studi Magna Grecia di Catanzaro – si caratterizza per l'elevata affinità con l'epitopo di IL-5 coinvolto nel legame con il suo recettore. È pertanto, molto efficace nel prevenire tutti gli effetti biologici di IL-5 perché ne impedisce la relazione con il suo recettore, in particolare con la catena alfa”.

“Bloccare IL-5 significa, dunque, inibire l'asma eosinofilo – continua Pelaia – in quanto IL-5 svolge un ruolo fondamentale nell'indurre la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili, cellule fondamentali nel determinare l'infiammazione eosinofila. Questo pattern flogistico è tipico di molti pazienti asmatici, compresa la gran parte dei pazienti con asma grave, nei quali il controllo dell'asma non è ottenibile con i trattamenti standard”.

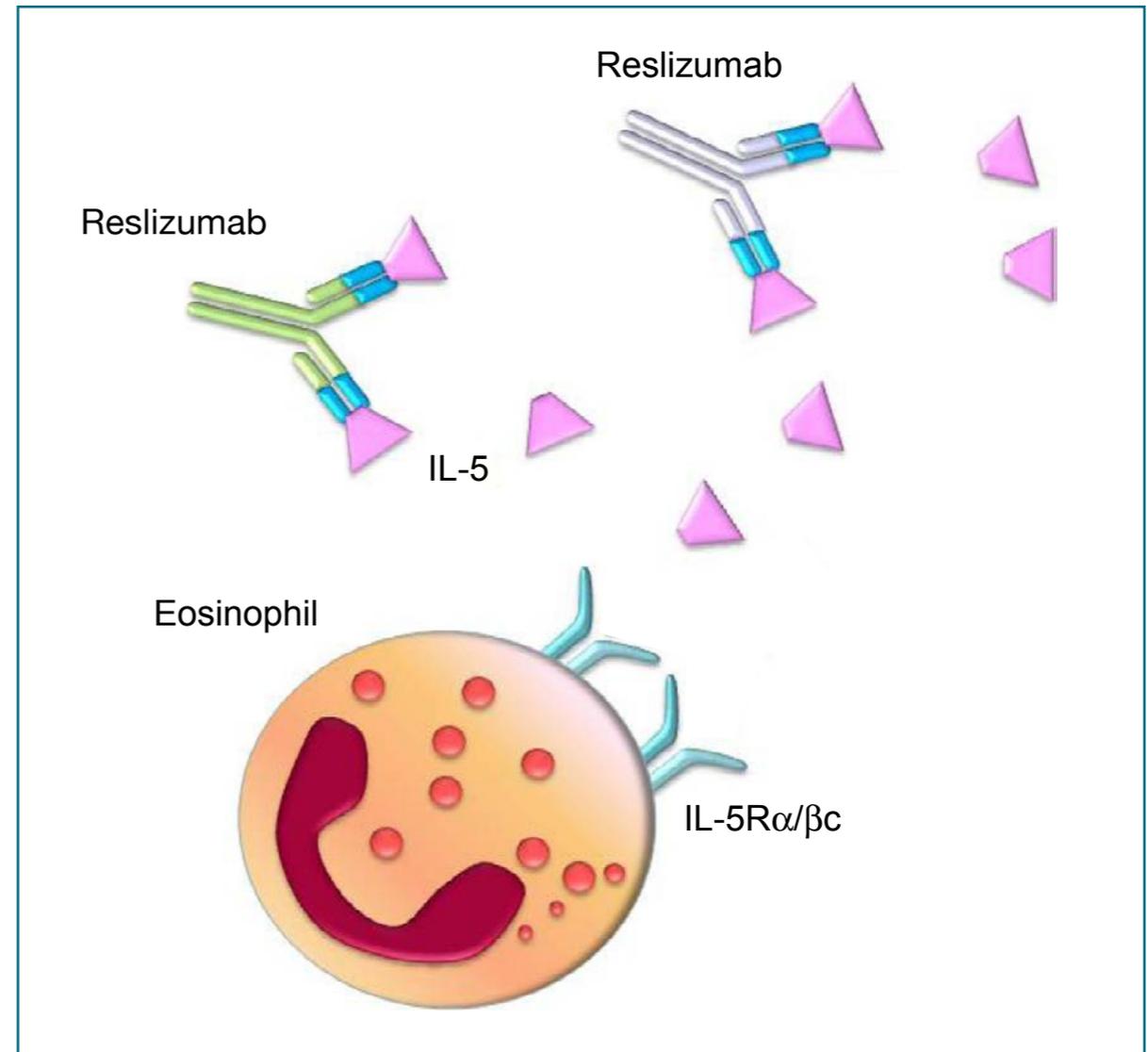


Figura 1 – Meccanismo d'azione reslizumab

Gli studi registrativi sull'impiego di reslizumab come terapia add-on nell'asma grave non controllato.

EMA ha approvato lo scorso anno reslizumab come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con asma eosinofilico severo non adeguatamente controllato, nonostante l'uso di corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate associati ad un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Accanto agli studi che hanno documentato la capacità del farmaco di ridurre la percentuale di eosinofili nell'espettorato nonché la conta di queste cellule nel sangue, l'efficacia di reslizumab nell'asma eosinofilico (eosinofili nel sangue $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$) è stata valutata in tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi da I a III) di durata compresa tra 16 e 52 settimane, comprendenti 1.268 pazienti con asma da moderato a severo, non adeguatamente controllato con dosi da medie a elevate di corticosteroidi per via inalatoria (inhaled corticosteroids, ICS) (almeno $440 \mu\text{g}$ di fluticasone propionato al giorno o equivalente) con o senza altri medicinali per il controllo dell'asma; era consentita una pregressa immunoterapia stabile con allergeni.

Gli studi I e II erano studi di 52 settimane, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in pazienti che avevano avuto almeno una esacerbazione asmatica richiedente corticosteroidi sistemici, nei dodici mesi precedenti.

Era consentita una terapia di mantenimento con OCS (fino a 10 mg/die di prednisone o equivalente). I pazienti hanno ricevuto 13 dosi di placebo oppure reslizumab 3 mg/kg una volta ogni 4 settimane.

Lo Studio III era uno studio di 16 settimane, randomizzato, controllato verso placebo. Per questo studio non era necessario aver manifestato precedenti esacerbazioni asmatiche. La terapia di mantenimento con OCS non era consentita. I pazienti han-

Frequenza delle esacerbazioni asmatiche durante il periodo di trattamento di 52 settimane – Studi I e II, dati integrati (Studi I e II) per la popolazione complessiva e il sottogruppo GINA 4 e 5

	Bracci di trattamento (n)	Tasso di esacerbazioni asmatiche ^a	Riduzione %
Dati per studio			
Studio I	Reslizumab 3 mg/kg (n=245)	0,90	50% (p<0,0001)
	Placebo (n=244)	1,80	
Studio II	Reslizumab 3 mg/kg (n=232)	0,86	59% (p<0,0001)
	Placebo (n=232)	2,12	
Studi I e II integrati			
Popolazione complessiva	Reslizumab 3 mg/kg (n=477)	0,84	54% (p<0,0001)
	Placebo (n=476)	1,81	
Sottogruppo GINA 4 e 5	Reslizumab 3 mg/kg (n=383) IC 95% ^b	0,85 (0,64; 1,12)	56%
	Placebo (n=380) IC 95%	1,95 (1,50; 2,53)	

^a Tasso aggiustato per i fattori di stratificazione (uso di OCS al basale e regione geografica).
^b IC = intervallo di confidenza

Tabella 1

no ricevuto quattro dosi di placebo oppure reslizumab 0,3 mg/kg, o 3 mg/kg, una volta ogni 4 settimane.

Risultati principali

Nei due studi di 52 settimane, si è visto che il trattamento con reslizumab ha ridotto il tasso annuale di esacerbazioni d'asma del 50 e del 59 per cento, rispettivamente (**tab. 1**). Inoltre, reslizumab è stato associato ad un significativo miglioramento della funzione polmonare, del controllo dell'asma riferito dal paziente e delle misure di qualità della vita asma-correlate.

Nello studio III a 16 settimane, nel quale l'endpoint primario era rappresentato dalla variazione di FEV1 rispetto al basale, i pazienti che ricevevano reslizumab 3 mg/kg hanno presentato aumenti di FEV1 dal basale significativamente maggiori rispetto al placebo (differenza di trattamento: 160 mL, p=0,0018). Migliora-



Prof. Girolamo Pelaia

Asma grave, nuove possibilità di cura con reslizumab

GUARDA IL VIDEO

menti di FEV1 sono stati osservati a 4 settimane dopo la prima dose di reslizumab.

Riassumendo

Gli anticorpi monoclonali stanno rivoluzionando la terapia dell'asma grave, una condizione clinica che colpisce circa il 10-15% di tutte le persone affette da asma e che risulta molto più difficile contrastare.

“In questo sottogruppo di pazienti, in cui neanche gli ICS e i corticosteroidi orali, unitamente agli altri farmaci utilizzati per la terapia standard dell'asma, sono in grado di garantire un adeguato controllo dell'asma – spiega il prof. Pelaia – è necessario ricorrere a queste terapie innovative.

Reslizumab rappresenta un'arma terapeutica efficacissima per l'asma grave eosinofilo (come è stato documentato dagli studi che hanno evidenziato il notevole miglioramento del controllo clinico della malattia e della funzione respiratoria (espresso soprattutto dall'incremento di FEV1, il principale indicatore funzionale del calibro delle vie aeree)”).

“Questo miglioramento – conclude Pelaia – si estende anche alle comorbilità associate, come documentato nel caso della poliposi nasale, una nota comorbilità importante dell'asma grave – in cui il controllo di questa patologia è risultato efficace grazie al farmaco anti-IL5”.

Bibliografia

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed June 27, 2016.
- 2) Pelaia et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 1075-1082
- 3) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135589/anx_135589_it.pdf

Reslizumab, nuove conferme di efficacia

È stato approvato lo scorso anno dalla Commissione Europea come terapia aggiuntiva (add-on) in pazienti adulti con asma eosinofilo severo non adeguatamente controllato nonostante l'uso di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a dosi elevate associati ad un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Parliamo di reslizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'interleukina -5 (IL-5) da poco disponibile anche nel nostro Paese nell'indicazione sopra indicata.

Non sono mancate nuove conferme di efficacia del farmaco nel corso dell'ultimo congresso ERS.

Di seguito un elenco riassuntivo dei dati principali emersi in alcune presentazioni fatte in questa occasione.

Reslizumab riduce in modo significativo la frequenza di esacerbazioni cliniche in pazienti con asma severo (GINA Step 4/5) e un numero di esacerbazioni pre-studio ≥ 3 (2626, 3960)

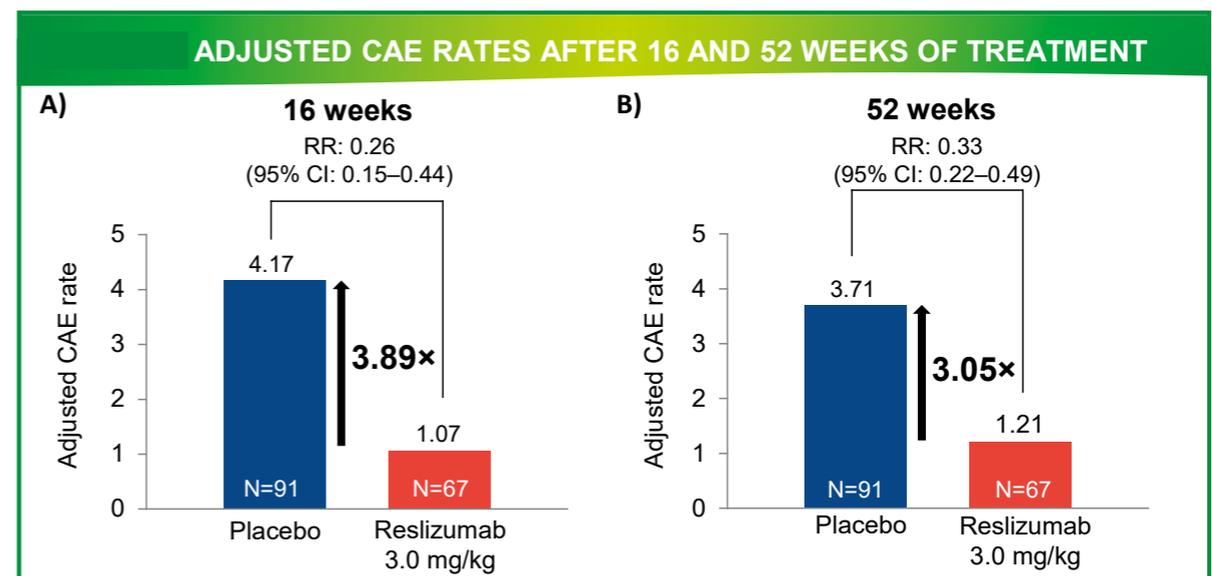
Il trattamento endovena con reslizumab ha ridotto in modo significativo, nei trial registrativi, il rischio di esacerbazioni asmatiche e migliorato il controllo dell'asma, la funzione polmonare e la qualità della vita in pazienti con asma eosinofilo non adeguatamente controllati, con uno o più episodi di esacerbazione clinica occorsi nei 12 mesi precedenti l'inizio del trattamento con il farmaco biologico.

È però anche noto che i pazienti con asma severo (GINA Step 4/5) si caratterizzano per uno scarso controllo dell'asma e per un rischio maggiore di esacerbazioni severe.

In questa analisi post-hoc dei dati relativi a 2 trial clinici registrativi di Fase III, si è voluta valutare l'efficacia del trattamento con reslizumab nei pazienti con asma severo che avevano sperimentato almeno 3 episodi di esacerbazione clinica nei 12 mesi precedenti l'avvio del trattamento con il farmaco biologico.

Scorrendo i risultati relativi all'endpoint principale dell'analisi post-hoc, è emerso, dopo 16 settimane di trattamento, che 14 pazienti trattati con reslizumab (21%) e 56 pazienti del gruppo di controllo (terapia standard) (62%) riferivano almeno un episodio di esacerbazione clinica di asma (**fig. 1 A**). In particolare, i pazienti trattati del gruppo placebo mostravano un rischio di esacerbazione a 16 settimane 3,89 volte più elevato rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con il farmaco biologico.

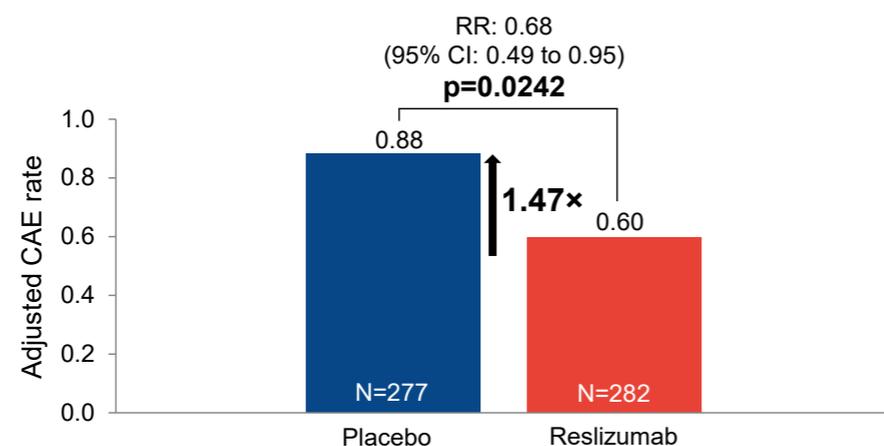
Ad un anno dall'inizio del trattamento alla riduzione degli episodi di esacerbazione clinica nei pazienti trattati con reslizumab rispetto a quelli del gruppo di confronto è stato confermato (**fig. 1 B**): in questo caso, il rischio di esacerbazione è risultato 3,05



CAE, clinical asthma exacerbation; CI, confidence interval; RR, rate ratio.

Figura 1

ADJUSTED CAE RATES OVER 52 WEEKS OF TREATMENT IN PATIENTS WHO HAD EXPERIENCED A SINGLE CAE IN THE 12 MONTHS BEFORE STUDY ENROLLMENT



CAE, clinical asthma exacerbation; CI, confidence interval; RR, rate ratio.

Figura 2

volte più elevato nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con reslizumab.

Quanto agli endpoint secondari, l'analisi post-hoc ha confermato la presenza di miglioramenti statisticamente significativi della funzione polmonare (FEV1), del controllo dell'asma (punteggio ACQ-7) e della qualità della vita (punteggio AQLQ) rispetto al gruppo di confronto.

Il trend confermato in questa analisi è stato confermato da un'ulteriore analisi post-hoc (2), questa volta effettuata in pazienti con asma eosinofilo che erano andati incontro ad almeno un'esacerbazione di malattia nel corso dell'anno precedente l'inizio del trattamento con il farmaco biologico, a suggerire l'utilità di iniziare il trattamento con reslizumab già a partire dal primo evento di esacerbazione clinica anziché attendere il manifestarsi di più episodi (fig. 2).

Reslizumab migliora gli outcome riferiti dai pazienti e la funzione polmonare in pazienti con asma severo (GINA Step 4/5) e un numero di esacerbazioni pre-studio ≥ 3 (4687)

In quest'analisi post-hoc dei dati di due trial clinici di Fase III del programma BREATH, alla base dell'indicazione a livello UE del reslizumab nell'asma eosinofilo refrattario ai trattamenti convenzionali e con numero elevato di eosinofili (≥ 400 cellule/ μ L), l'obiettivo dei ricercatori è stato quello di determinare l'effetto del trattamento sulle misure di outcome riferite dai pazienti e sulla funzione polmonare (come endpoint primari) in un sottogruppo di pazienti dei due studi che avevano sperimentato al-

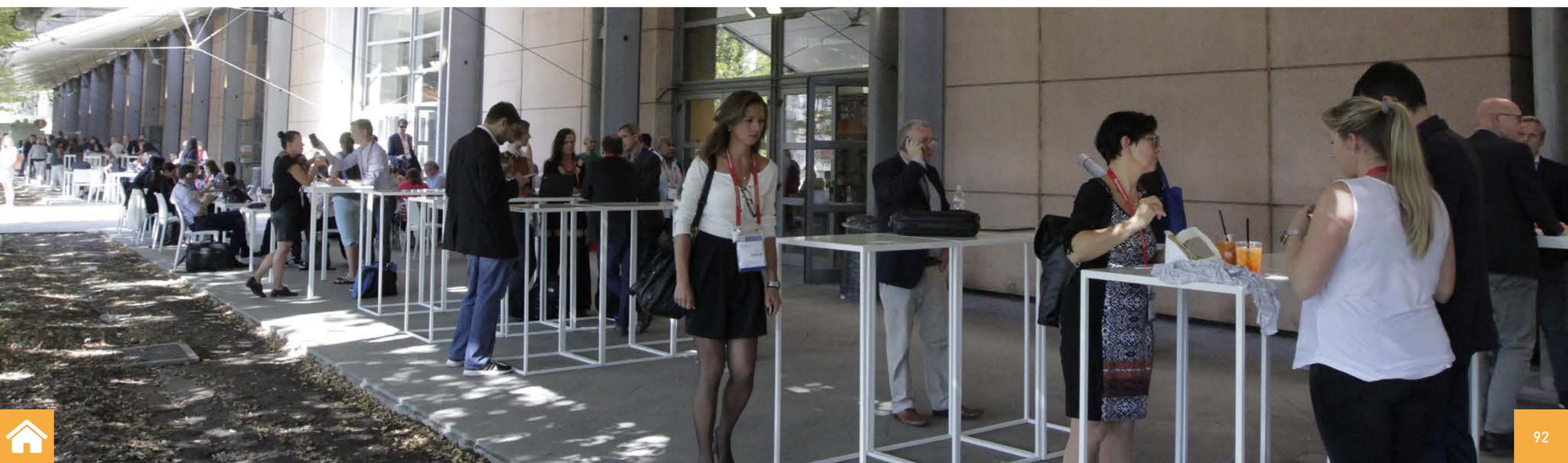


TABELLA 1. CHANGES IN OUTCOMES FROM BASELINE AT 52 WEEKS

	Reslizumab	Placebo
FEV ₁ , L (MCID, 0.1L) ⁵	(n=36)	(n=49)
LS mean (SE)	0.283 (0.110)	-0.021 (0.110)
Treatment difference (95% CI) p value	0.304 (0.117 to 0.490) 0.0018	
FVC, L	(n=36)	(n=49)
LS mean (SE)	0.206 (0.123)	-0.049 (0.122)
Treatment difference (95% CI) p value	0.255 (0.047 to 0.464) 0.0169	
ACQ-7 (MCID, -0.5) ⁶	(n=36)	(n=49)
LS mean (SE)	-1.17 (0.23)	-0.64 (0.24)
Treatment difference (95% CI) p value	-0.535 (-0.939 to -0.130) 0.0103	
AQLQ (MCID, 0.5) ⁷	(n=32)	(n=46)
LS mean (SE)	1.47 (0.26)	0.78 (0.26)
Treatment difference (95% CI) p value	0.681 (0.246 to 1.116) 0.0026	
ASUI (MCID, 0.09) ⁸	(n=36)	(n=49)
LS mean (SE)	0.25 (0.04)	0.15 (0.04)
Treatment difference (95% CI) p value	0.101 (0.033 to 0.169) 0.0043	

ACQ-7, Asthma Control Questionnaire-7; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; ASUI, Asthma Symptom Utility Index; CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; LS, least squares; MCID, minimal clinically important difference, SE, standard error

meno 3 episodi di esacerbazione clinica nei 12 mesi precedenti l'avvio del trattamento con il farmaco biologico.

Dai risultati di quest'analisi è emerso che il miglioramento di ciascuna delle misure di outcome considerate era statisticamente significativo in favore di reslizumab sul placebo e che la differenza di trattamento per ciascuna di queste misure superava la minima differenza clinicamente rilevante (dove applicabile), a suggerire la rilevanza non solo statistica ma anche clinica del miglioramento osservato con il farmaco biologico (**tab. 1**).

La risposta FEV1 clinicamente significativa ottenuta con reslizumab mostra un'insorgenza precoce e progressiva nel tempo (4690)

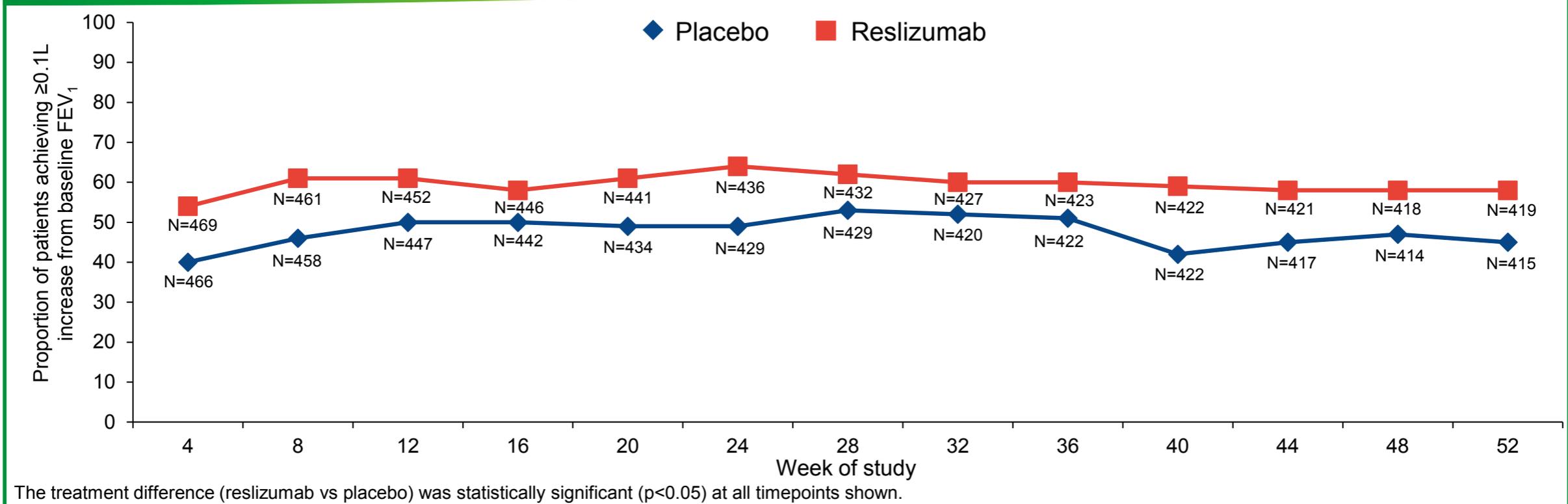
Obiettivo di quest'analisi post-hoc di due trial clinici di Fase III del programma BREATH è stato quello di estrapolare i dati relativi alla funzione polmonare per valutare: 1) la proporzione di pazienti trattati con reslizumab che ha raggiunto un incremento ≥ 0.1 L della FEV1 rispetto al basale (valore di MCID); 2) la durata del trattamento richiesto per raggiungere l'outcome descritto; 3) il mantenimento del beneficio sulla funzione polmonare nel corso delle 52 settimane di osservazione.

Dall'analisi è emersa la capacità del farmaco biologico di indurre un miglioramento clinicamente significativo della FEV1 già a 4 settimane, che si è mantenuto sostenuto fino ad un anno.

Non solo: per quanto l'insorgenza del miglioramento sia stata osservata precocemente nella maggior parte dei pazienti dei due studi, la proporzione di pazienti che ha raggiunto un miglioramento non solo statistico ma anche clinicamente rilevante della FEV1 ha continuato a crescere fino a raggiungere un plateau a 24 settimane (**fig. 3**).

Ciò suggerisce l'opportunità di valutare la risposta (in termini di miglioramento della funzione polmonare) dopo 6 mesi di tratta-

PROPORTIONS OF RESPONDERS (≥ 0.1 L INCREASE FROM BASELINE FEV₁) TO RESLIZUMAB VERSUS PLACEBO OVER 1 YEAR OF TREATMENT



FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; SE, standard error.

Figura 3

mento e di porre molta attenzione al che fare nei casi nei quali si prende in considerazione l'interruzione del trattamento prima di 6 mesi per presunta inefficacia.

Reslizumab riduce le esacerbazioni asmatiche severe associate a visite o ad ospedalizzazione in Medicina d'Urgenza (4691)

Le esacerbazioni severe in pazienti asmatici rappresentano ancora, nonostante i trattamenti esistenti, una causa frequente di presentazione o ospedalizzazione in Medicina d'Urgenza.

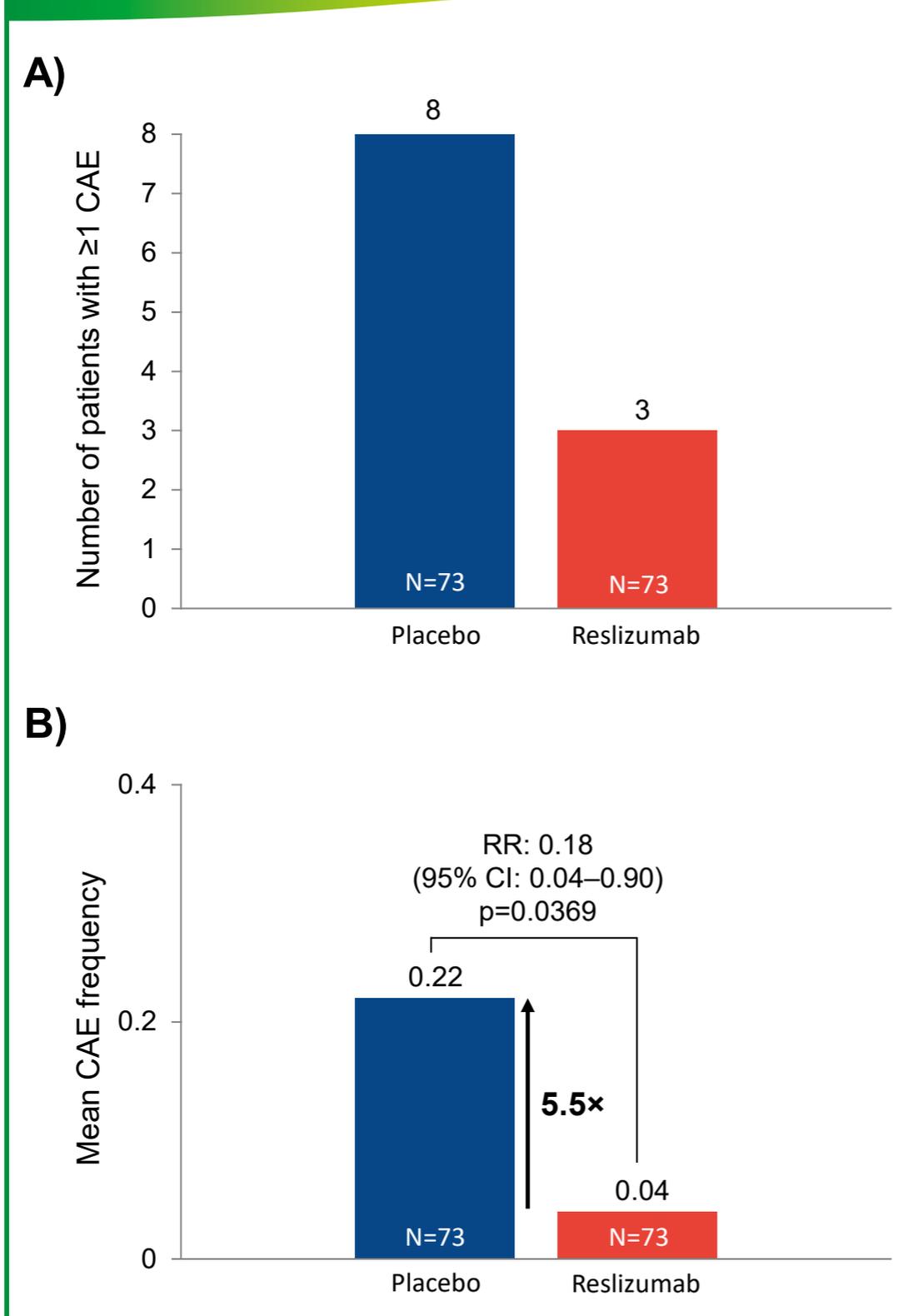
Quest'analisi post-hoc dei dati di due trial clinici randomizzati in fase 3 del programma BREATH ha studiato gli effetti del trattamento con reslizumab sulla frequenza di esacerbazioni cliniche severe necessitanti di visita o ospedalizzazione in Medicina

d'Urgenza in un sottogruppo di pazienti con asma eosinofilo non controllato in maniera adeguata, inizialmente in cura con steroidi orali.

Dai risultati è emerso che il numero medio di pazienti che avevano sperimentato almeno un episodio di esacerbazione clinica severa (causa di visita o ospedalizzazione in Medicina d'Urgenza) nel corso del periodo di trattamento è stato inferiore al 50% nel gruppo trattato con il farmaco biologico rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo (**fig. 4 A**).

Non solo: i pazienti del gruppo placebo avevano un rischio più che quintuplicato (5,5 volte) di andare incontro ad un episodio di esacerbazione clinica severa nel corso delle 52 settimane di trattamento previste dal protocollo degli studi rispetto ai pazienti trattati con reslizumab (**fig. 4 B**).

NUMBER (A) AND MEAN FREQUENCY (B) OF CAEs RESULTING IN ED VISITS OR HOSPITALIZATIONS DURING THE 52-WEEK TREATMENT PERIOD



CAE, clinical asthma exacerbations; CI, confidence interval; ED, emergency department; RR, rate ratio

Considerando gli endpoint secondari, inoltre, i pazienti appartenenti a questa sottopopolazione trattati con il farmaco biologico hanno mostrato anche miglioramenti significativi delle misure di funzione polmonare (FEV1 e FVC).

Bibliografia

- 1) Chauhan A et al. Efficacy of reslizumab in adults with severe eosinophilic asthma with ≥3 exacerbations in the previous year: analyses at weeks 16 and 52 of two placebo-controlled phase 3 trials. ERS 2017; Poster PA 2626
- 2) Wechsler MA et al. Reslizumab for uncontrolled eosinophilic asthma in patients who experienced a single exacerbation in the previous year: sub-analysis of two phase 3 trials. ERS 2017; Poster PA 3960
- 3) Bjermer L et al. Clinically meaningful improvements with reslizumab in patient-reported outcomes and lung function in a sub-population defined by the EU indication with ≥3 exacerbations. ERS 2017; Poster PA 4687
- 4) Virchow JC et al. Clinically meaningful FEV1 response with reslizumab achieved early and sustained over 52 weeks. ERS 2017 Poster PA 4690
- 5) Chanez P et al. Reslizumab reduces severe exacerbations associated with emergency department visit or hospitalization and improves measures of lung function in patients on maintenance oral corticosteroids at baseline

Figura 4



Asma severo, quali sono i pazienti che rispondono meglio a benralizumab?

Identificare i pazienti con asma severo che possono beneficiare maggiormente della terapia con l'anticorpo monoclonale benralizumab. È stato questo l'obiettivo di un'analisi post hoc degli studi di fase III SIROCCO e CALIMA, presentata al Congresso ERS 2017 di Milano e pubblicata contemporaneamente su **The Lancet Respiratory Medicine**.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore alfa dell'IL-5 inducendo una rapida ed efficace eliminazione degli eosinofili attraverso un meccanismo citotossico mediato dalle cellule natural killer. In circa il 50% dei pazienti con asma, gli eosinofili giocano un ruolo chiave nell'infiammazione e nell'iper-reattività delle vie aeree, con conseguente aumento dei sintomi, riduzione della funzione polmonare e aumento delle esacerbazioni della malattia.

Gli studi SIROCCO e CALIMA e l'analisi post hoc

Gli studi di fase III SIROCCO e CALIMA erano stati presentati al Congresso ERS di Londra e pubblicati su Lancet nel 2016. I trial avevano arruolato complessivamente più di 2.900 pazienti con asma severo non controllato, trattati con benralizumab sottocute o placebo alla dose da 30 mg ogni 4 (Q4W) o 8 settimane (Q8W, Q4W per le prime tre dosi). Gli studi avevano messo in luce l'efficacia del farmaco, in aggiunta alla terapia standard, nel ridurre significativamente le esacerbazioni e nel migliorare la funzionalità polmonare e i sintomi dell'asma nei pazienti affetti da asma grave con fenotipo eosinofilico.

L'analisi post hoc presentata all'ERS di Milano ha valutato i pazienti arruolati negli studi SIROCCO e CALIMA di età ≥ 12 anni,



Prof. Giorgio Walter Canonica

Asma severo: eosinofili e IL-5, focus su benralizumab

GUARDA IL VIDEO

trattati con benralizumab ogni 4 o 8 settimane o placebo, in aggiunta a dosi elevate di cortisonici per via inalatoria/beta-2 agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA). Questi pazienti sono stati suddivisi in base al numero di esacerbazioni nell'anno precedente (2 o ≥ 3) e alla conta di eosinofili al basale (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 , o ≥ 450 cellule per μL).

L'endpoint principale dell'analisi secondaria era il tasso annuale di esacerbazioni della malattia in base ai livelli di eosinofili al basale e alla storia di esacerbazioni nell'anno precedente allo studio.

Inoltre, è stata valutata anche l'influenza di altri fattori, come gli indici di funzionalità polmonare al basale, l'uso di altri farmaci, la presenza di poliposi nasale, ecc. sul tasso di esacerbazioni e sul cambiamento della FEV1.

Risultati dell'analisi post hoc

Nell'analisi presentata all'ERS di Milano, il livello maggiore di efficacia in termini di riduzione del tasso di esacerbazioni e di miglioramento della FEV1 era associato ad alcune caratteristiche tipiche del fenotipo eosinofilo di asma, come la storia di esacerbazioni, l'uso di cortisonici per via orale e la storia di poliposi nasale.

Il numero di esacerbazioni precedenti, la conta di eosinofili al basale e gli indici di funzionalità polmonare al basale erano fattori predittivi di riduzione del tasso di esacerbazioni. Gli indici di funzionalità polmonare al basale e la conta degli eosinofili nel sangue erano fattori predittivi di cambiamento della FEV1.

Il farmaco ha dimostrato di essere efficace in tutte le sottopopolazioni di pazienti con differenti livelli di eosinofili al basale e con storia di esacerbazioni della malattia nell'anno precedente allo studio.

Il livello maggiore di efficacia è stato osservato nei pazienti con una conta elevata di eosinofili nel sangue al basale (≥ 450 cellule/ μL). In questi pazienti, il tasso annuale di esacerbazioni della malattia era rispettivamente pari 0,73 e 0,62 con benralizumab somministrato ogni 4 o 8 settimane, rispetto a un tasso annuale di esacerbazioni pari a 1,25 con placebo, per una riduzione rispettivamente pari al 41% e al 50% rispetto al placebo ($P < 0,001$) (fig. 1, 2)

L'efficacia maggiore in termini di cambiamento della FEV1 è stato osservato nei pazienti con livelli di eosinofili ≥ 450 cellule/ μL , trattati con benralizumab ogni 8 settimane. In questi soggetti, è stato osservato un aumento della FEV1 pari a 239 mL, rispetto al placebo (fig. 3).

Inoltre, nei pazienti con un aumentato livello di eosinofili al basale, gli esperti hanno osservato un miglioramento dei sintomi della malattia e della qualità di vita (ACQ-6 e AQLQ(S)+12) dopo trattamento con benralizumab ogni 8 settimane. Tutti i cambia-

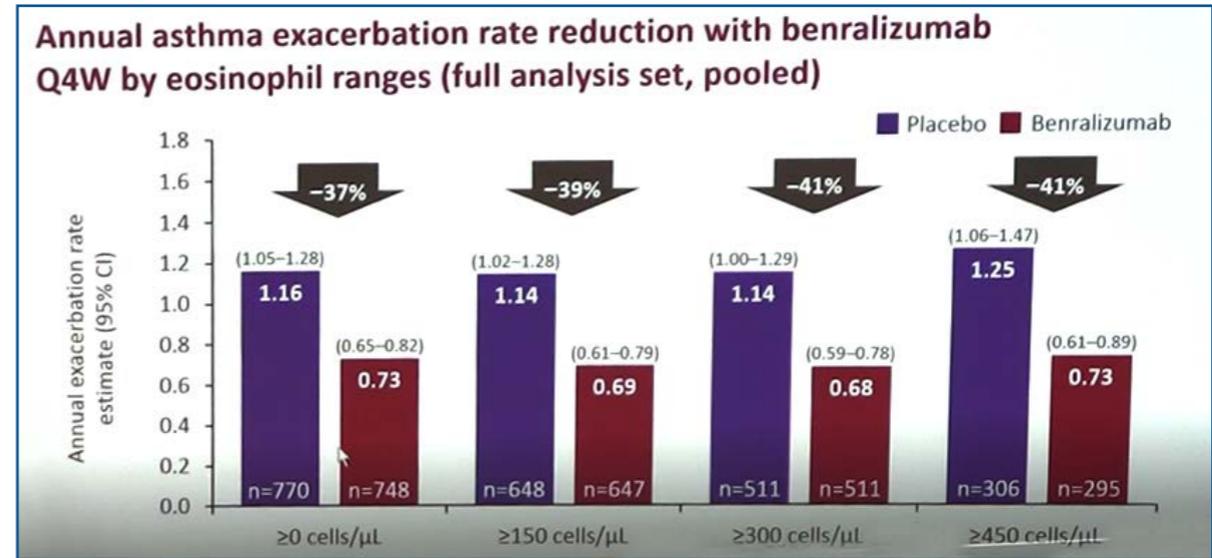


Figura 1

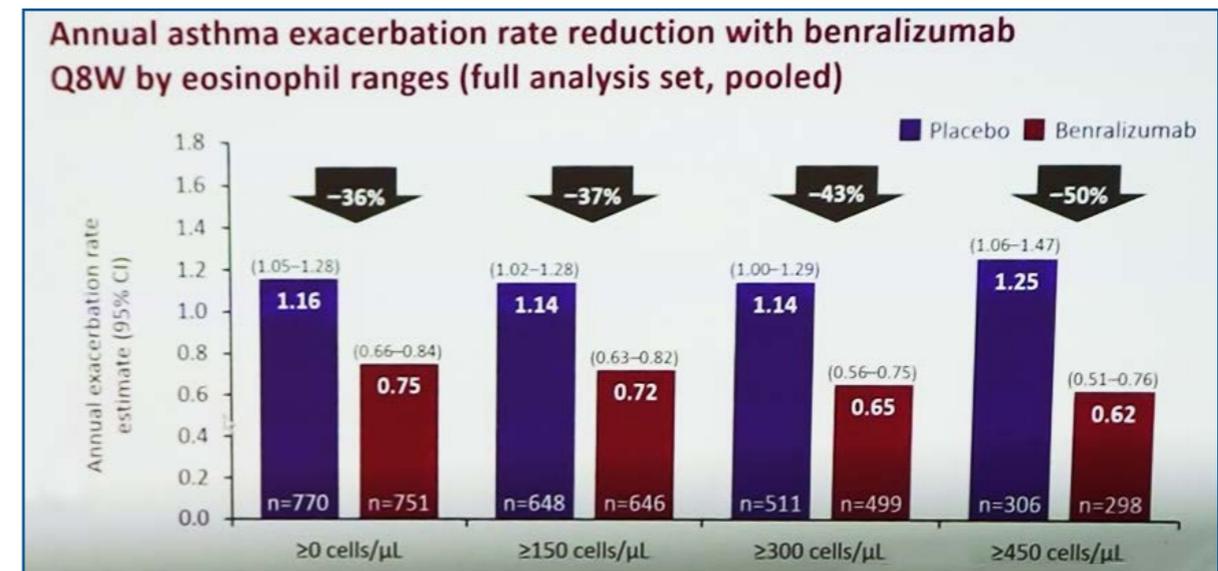


Figura 2

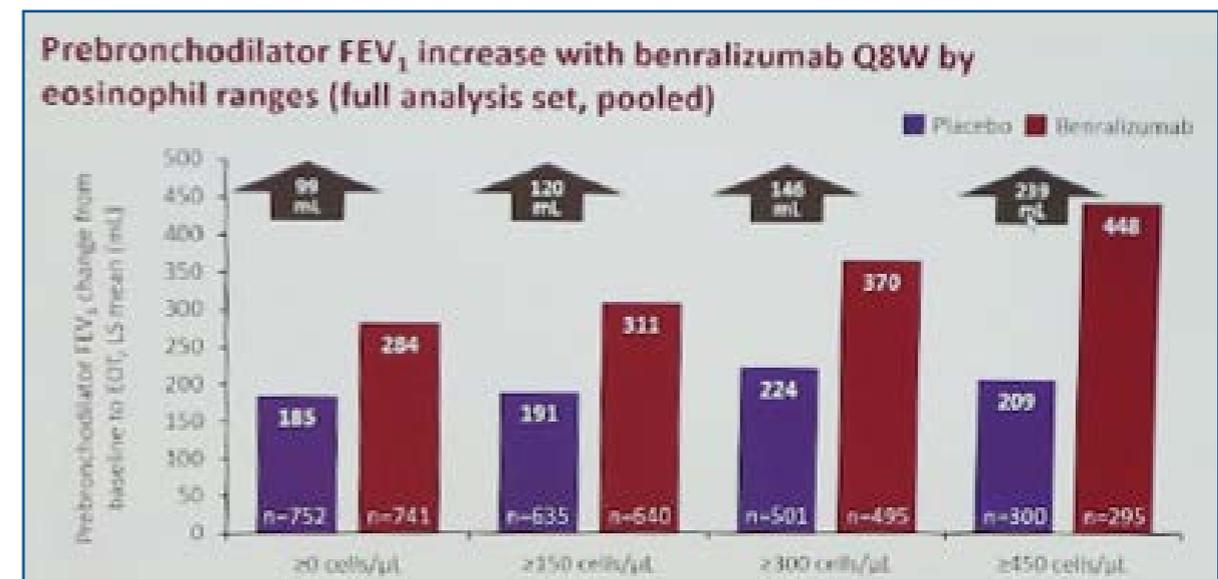


Figura 3

AER comparisons by prior exacerbations for pooled data from SIROCCO and CALIMA studies

exacerbations and treatments ^a	Estimated AER	Estimated difference in AER vs. placebo	AER ratio vs. placebo (95% confidence interval)	P-Value
Two exacerbations in the year prior to study entry and ≥ 300 cells/μL^{c,d,e}				
Placebo (n=299)	0.80			
Benralizumab Q4W (n=318)	0.52	-0.28	0.65 (0.49, 0.85)	0.002
Benralizumab Q8W (n=302)	0.56	-0.24	0.70 (0.53, 0.92)	0.010
≥ 3 exacerbations in year prior to study entry and ≥ 300 cells/μL^{c,d,e}				
Placebo (n=212)	1.85			
Benralizumab Q4W (n=193)	1.07	-0.78	0.58 (0.44, 0.76)	<0.001
Benralizumab Q8W (n=197)	0.80	-1.05	0.43 (0.32, 0.58)	<0.001

AER, annual exacerbation rate; Q4W, every 4 weeks; Q8W, Q4W for the first 3 doses followed by every 8 weeks thereafter.

^aIn combination with high-dosage inhaled corticosteroid plus long-acting bronchodilator.

^bEstimates via negative binomial model with adjustment for treatment, region, oral corticosteroid use, and prior exacerbations.

^cEstimates were re-weighted to account for 2:1 stratification for blood eosinophils ≥ 300 to < 300 cells/ μ L.

^dEstimates via negative binomial model with adjustment for treatment, region, and oral corticosteroid use.

^eAsthma exacerbations were defined as a deterioration requiring systemic corticosteroids or hospitalization for asthma.

Tabella 1

menti osservati rispetto al placebo, in termini di riduzione dei sintomi della malattia e di miglioramento della qualità di vita, erano statisticamente significativi.

Anche la combinazione di livelli elevati di eosinofili al basale (≥ 300 cellule/ μ l) e la storia di ≥ 3 esacerbazioni di malattia nell'anno precedente era un fattore predittivo di maggior risposta al farmaco. In particolare, il tasso annuale di esacerbazioni di malattia, nei pazienti con queste caratteristiche, era rispettivamente pari a 1,07 e 0,80 con il farmaco somministrato ogni 4 e 8 settimane, rispetto a un tasso di 1,85 osservato con il placebo, per una differenza nel tasso annuale di esacerbazioni rispettivamente pari a -0.78 e -1,05 ($P < 0,001$) (tab. 1)

In conclusione, l'analisi post hoc degli studi SIROCCO e CALIMA presentata all'ERS di Milano, dimostra che i benefici di benralizumab sono maggiori nei pazienti con ≥ 3 esacerbazioni/anno e con livelli elevati di eosinofili al basale. Altre caratteristiche tipiche dei pazienti con asma grave con fenotipo eosinofilo, come l'uso prolungato di cortisonici per via orale e la presenza di poliposi nasale, sono associate a una maggiore risposta al farmaco.

Identificare le caratteristiche cliniche e i marker predittivi associati a una miglior risposta al trattamento con benralizumab è quindi importante per individuare i pazienti che potranno beneficiare maggiormente del trattamento.

Durante la presentazione dei risultati di questa sottoanalisi, **J. Mark FitzGerald**, direttore del Centro per la Salute di Cuore e Polmoni del Vancouver Coastal Health Research Institute, primo autore dello studio, ha affermato: “Quando mi trovo davanti a un paziente, devo essere convinto di poter prescrivere un trattamento che potrà dare il massimo beneficio per quella determinata persona con asma severo non controllato. Questa importante analisi sottolinea che benralizumab offre i maggiori benefici ai pazienti con livelli elevati di eosinofili e con frequenti esacerbazioni. Conoscere questi dati ci aiuta a identificare quali pazienti possono beneficiare maggiormente della terapia con benralizumab e a migliorare la gestione dell’asma severo non controllato”.

Elisa Spelta



- In combinazione con dosi elevate di ICS/LABA, benralizumab fornisce benefici aggiuntivi per i pazienti con asma severo, non controllato e con livelli differenti di eosinofili al basale.
- Benefici maggiori sono stati osservati nei soggetti con livelli elevati di eosinofili al basale
- Un’efficacia maggiore del farmaco è stata osservata anche nei pazienti con ≥ 3 esacerbazioni di malattia/anno, rispetto ai soggetti con un tasso inferiore di esacerbazioni.
- Alcune caratteristiche cliniche associate al fenotipo eosinofilico di asma, come l’uso prolungato di steroidi per via orale e la presenza di poliposi nasale sono associate a una maggiore efficacia.
- Identificare le caratteristiche cliniche e i marker predittivi associati a una miglior risposta al trattamento con benralizumab è quindi importante per individuare i pazienti che potranno beneficiare maggiormente del trattamento.

Bibliografia:

Dr J Mark FitzGerald, et al., Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies, The Lancet Respiratory Medicine.

Box - Come agisce benralizumab

Gli eosinofili rappresentano un target chiave per i farmaci impiegati nella cura delle malattie respiratorie, come asma e Bpco. Molte delle funzioni degli eosinofili e dei basofili sono guidate dall'interleuchina 5 (IL-5). Gli eosinofili, infatti, vanno rapidamente in apoptosi in assenza di IL-5 e di altre citochine che li attivano.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale con un meccanismo d'azione unico nel suo genere. Il farmaco lega la catena alfa del recettore dell'IL-5 (IL-5R α). Tale recettore è espresso sulla superficie degli eosinofili maturi, dei loro progenitori e dei basofili.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 κ umanizzato, ricombinante, afucosilato. In altre parole, la molecola è stata ingegnerizzata eliminando un residuo di fucosio (uno zucchero) nella regione CH2 dell'anticorpo. L'afucosilazione aumenta (da 5 a 50 volte), l'interazione tra benralizumab e il recettore presente sulla superficie dei linfociti natural killer, macrofagi e neutrofili, aumentando il processo di citotossicità mediata da queste cellule (ADCC), rispetto agli altri anticorpi della stessa famiglia.

In particolare, l'anticorpo afucosilato ha una elevata affinità di legame con la regione Fc γ RIIIa del recettore presente sulla superficie delle cellule natural killer e ciò permette di superare gli effetti inibitori delle IgG sieriche, che limitano l'attività ADCC degli anticorpi fucosilati. (fig. 1)

Altri anticorpi anti-IL-5 agiscono neutralizzando gli effetti della citochina e bloccando l'attivazione degli eosinofili da parte della stessa. Benralizumab agisce direttamente sulle cellule effettrici in circolo e sugli eosinofili presenti nelle

vie aeree e sui basofili. Il farmaco non blocca solo il reclutamento, l'attivazione e la mobilitazione degli eosinofili, ma ne induce la deplezione in circolo, nel midollo osseo e nei tessuti target, in particolare nelle vie aeree e nei polmoni dei pazienti asmatici.

Agendo sul recettore dell'IL-5 attraverso il meccanismo ADCC, benralizumab riduce gli eosinofili a livello ematico e i basofili fino al limite di rilevazione e riduce i precursori degli eosinofili nel midollo osseo di un valore pari o superiore all'80%. Inoltre, il farmaco potrebbe favorire una deplezione più completa degli eosinofili e dei basofili nelle vie aeree attraverso un aumentato meccanismo ADCC, con un conseguente maggior effetto nella riduzione delle esacerbazioni di asma e un possibile miglioramento di altre espressioni cliniche della malattia.

Bibliografia:

Laren D Tan et al., *Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma*, *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 71-81.

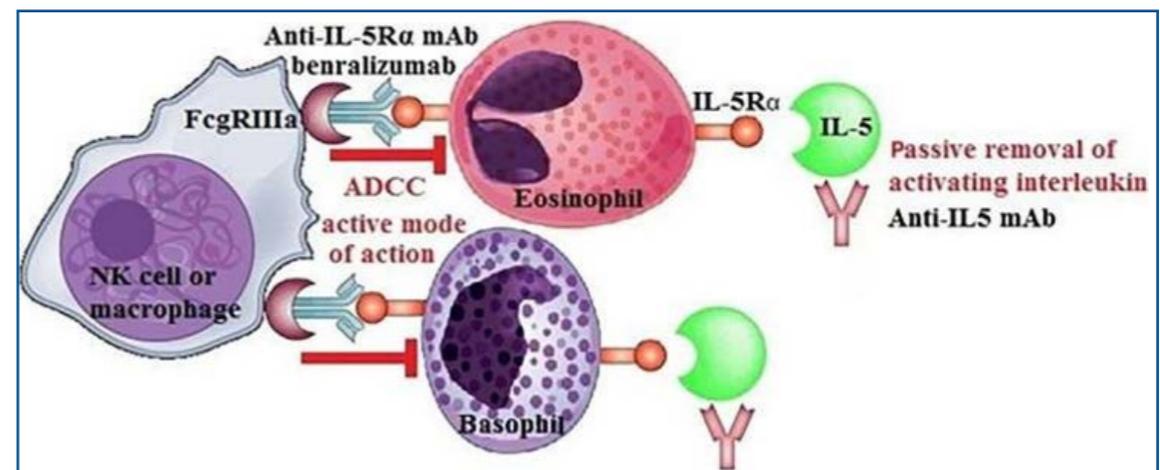


Figura 1

Mepolizumab nell'asma severo, nuove conferme di efficacia

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'interleukina-5, che blocca l'infiammazione eosinofila, causa delle continue esacerbazioni della malattia asmatica severa.

Mediante il blocco del legame di IL-5 con la catena alfa del complesso recettoriale citochina-specifico, sito sulla superficie delle cellule eosinofile, mepolizumab inibisce la trasduzione del segnale di IL-5 e la crescita, la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Dalla scorsa estate il farmaco è disponibile anche nel nostro Paese come terapia add-on nei pazienti con asma severo. Mepolizumab si è dimostrato efficace negli studi registrativi nel ridurre le esacerbazioni e la dipendenza dai corticosteroidi orali e, nel migliorare la qualità della vita.

Nel corso del congresso sono stati presentati alcuni sottostudi, emanazione dei trial registrativi che hanno evidenziato alcuni ulteriori vantaggi emersi dall'impiego dell'inibitore di IL-5 nel trattamento dell'asma severo. Di seguito ecco i due principali:

1. Effetti del trattamento sulla produttività al lavoro e lo svolgimento delle attività quotidiane (1)

L'obiettivo di questa analisi post-hoc è stato quello di valutare l'effetto del trattamento con mepolizumab sulla produttività al lavoro e lo svolgimento di attività quotidiane, utilizzando i dati provenienti da due studi registrativi: lo studio MENSA (che ha valutato, nello specifico, mepolizumab come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma grave) e lo studio SIRIUS (ha valutato la riduzione degli steroidi con l'inibitore di IL-5).

Per la valutazione dell'outcome è stato utilizzato il questionario WPAI-GH (The Work Productivity and Activity Impairment-General Health), uno strumento validato che è stato somministrato per la compilazione ai pazienti all'inizio dei due trial sopra citati e, successivamente, a cadenza mensile.

Il questionario si compone di sei domande relative allo stato occupazionale del paziente, alle ore di lavoro perse per problemi di salute o altre ragioni, alle ore effettive di lavoro svolto, all'impatto dello stato di salute percepito dal paziente sulla produttività lavorativa e sullo svolgimento delle normali attività quotidiane.

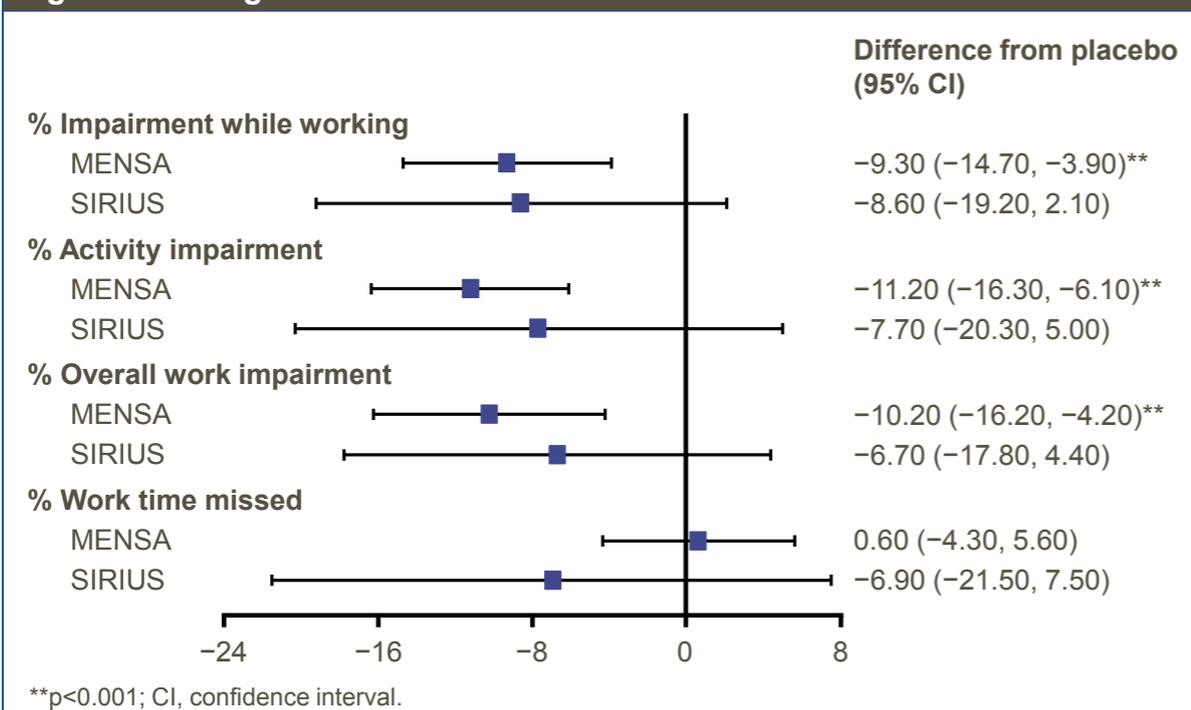
Dai risultati dell'analisi è emerso, in entrambi gli studi, che il trattamento con mepolizumab ha un impatto sostanzialmente positivo sia sulla produttività lavorativa che sullo svolgimento delle normali attività quotidiane. La mancata significatività statistica dei risultati ottenuti dall'analisi dei dati dello studio SIRIUS è stata spiegata con la ridotta numerosità del campione di pazienti analizzati (**fig. 1**).

Tali risultati, pertanto, suggeriscono che l'impiego di mepolizumab, essendo in grado di aumentare la produttività al lavoro dei pazienti asmatici, potrebbe avere ricadute positive indirette sui costi sostenuti dai datori di lavoro dovuti alla perdita di efficienza dei propri dipendenti a causa della malattia.

2. Miglioramento della qualità della vita legato alla rinosinusite (2)

I polipi nasali sono una delle più comuni patologie che si presentano all'osservazione dell'otorinolaringoiatra. Si tratta di sacche

Figura 1. Change from baseline WPAI-GH



morbide di colorito grigio-rosa o giallastro che vanno ad occupare le cavità nasali impedendo meccanicamente la respirazione nasale e la percezione degli odori. Pur essendo una patologia non grave, la poliposi nasale influenza molto negativamente il benessere dei pazienti, condizionandone spesso lo stile di vita.

I pazienti con asma severo eosinofilo presentano molto spesso anche poliposi nasale.

Lo studio MUSCA, un trial multicentrico di Fase III, controllato vs. placebo, a gruppi paralleli, ha valutato l'effetto del farmaco biologico sulla QoL legata allo stato di salute malattia-specifica in pazienti con asma severo e fenotipo eosinofilo, dimostrandone l'efficacia, in aggiunta allo standard di cura (SoC), nel migliorare in modo significativo sia la QoL che la funzione polmonare, rispetto ai pazienti trattati solo con lo SoC.

Nella sottoanalisi presentata al congresso è stata effettuata una valutazione delle variazioni della qualità di vita legate allo stato di salute (HRQoL) in pazienti con asma severo eosinofilo e presenza/assenza di poliposi nasale.

A tal scopo, è stato utilizzato come outcome di valutazione il punteggio (da 0 a 110) ottenuto al questionario SNOT-22 (the Sinonasal Outcomes Test), un test sviluppato in pazienti con rinosinusite cronica e presenza/assenza di poliposi nasale che copre diversi domini legati alla rinosinusite cronica (problemi fisici, limitazioni funzionali e conseguenze sullo stato emotivo).

Dai risultati di questa analisi è emerso che i pazienti con asma severo eosinofilo e poliposi nasale al basale riferiscono una rinosinusite più limitante rispetto a quelli con asma severo eosinofilo ma senza poliposi nasale (punteggio SNOT-22: 43,6 vs 31,1 rispettivamente), nonostante l'esclusione dei casi più gravi di poliposi nasale (tab. 1).

Il trattamento con mepolizumab, tuttavia, è stato in grado di indurre miglioramenti più ampi della HRQoL, misurata mediante

Tabella 1. SNOT 22 scores at baseline, Week 24 and LS mean change from baseline by NP status at screening

	Placebo (212)	Mepolizumab (210)	Total
NP at screening			
N (%)	36 (17)	44 (21)	80
Baseline mean (SD)	45.0 (22.7)	42.5 (22.1)	43.6 (22.3)
Week 24 LS mean (SE)	41.4 (3.0)	29.5 (2.6)	-
LS mean change from baseline (SE)	-1.9 (3.0)	-13.7 (2.6)	-
Difference (95% CI)	-11.8 (-19.8, -3.9)		-
No NP at screening			
N (%)	176 (83)	166 (79)	342
Baseline mean (SD)	31.1 (20.9)	31.1 (19.5)	31.1 (20.2)
Week 24 LS mean (SE)	27.0 (1.2)	22.1 (1.2)	-
LS mean change from baseline (SE)	-3.7 (1.2)	-8.6 (1.2)	-
Difference (95% CI)	-4.9 (-8.3, -1.6)		-

CI, confidence interval; LS, least squares; SD, standard deviation; SE, standard error.

punteggio SNOT-22, rispetto ai pazienti trattati con placebo, indipendentemente o meno dalla presenza di poliposi al basale (fig. 2).

Inoltre, la variazione del punteggio SNOT-22 tra mepolizumab e placebo nei pazienti con poliposi nasale ha superato la differenza minima clinicamente rilevante (MCID) (fig. 2).

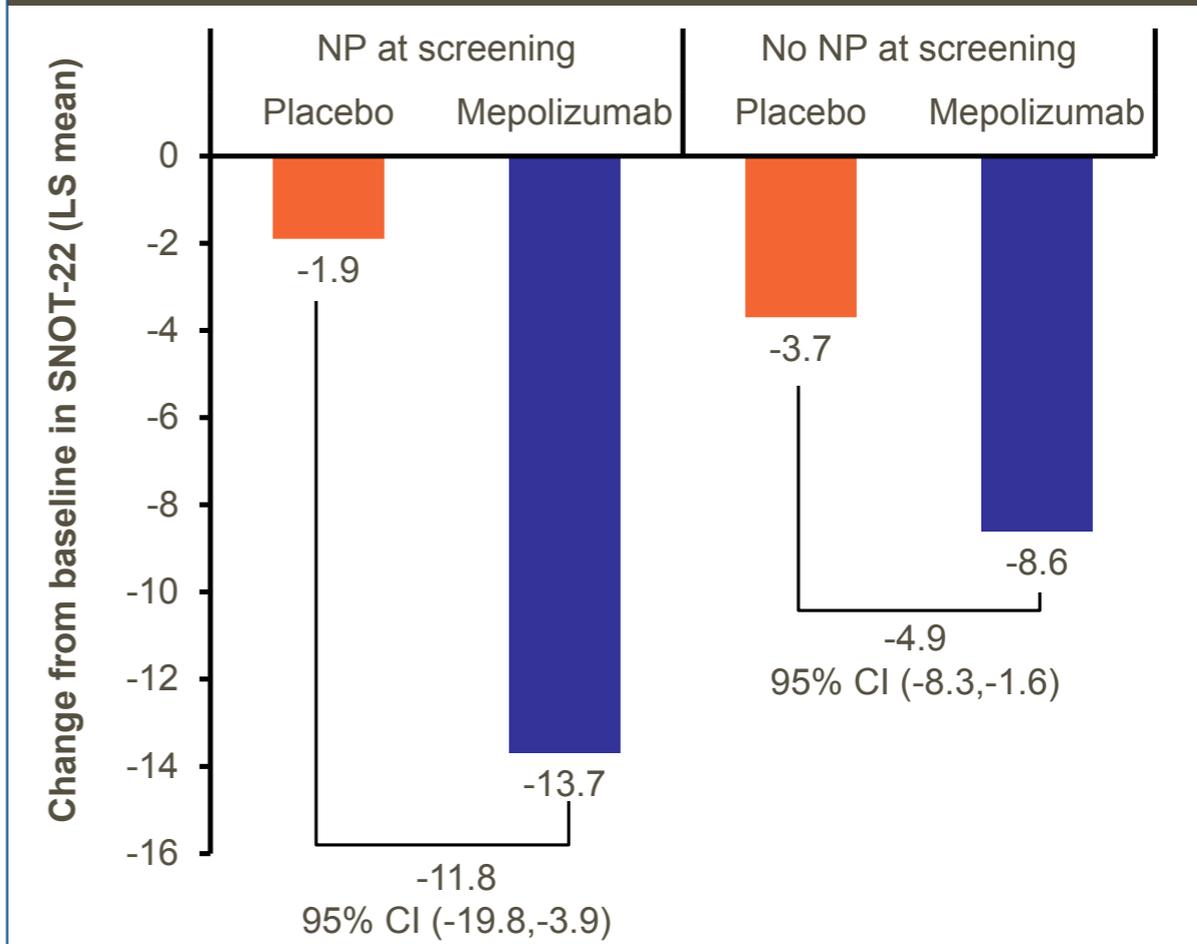
Ciò dimostra un miglioramento sostanziale dello stato di salute nei pazienti con asma severo eosinofilico e poliposi nasale trattati con l'inibitore di IL-5.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Gunsoy NB et al. Impact of mepolizumab on work productivity and activity impairment in severe eosinophilic asthma. ERS 2017; poster PA654
- 2) Nelsen LM et al. Improvement of rhinosinusitis health related quality of life in patients with severe eosinophilic asthma. ERS 2017; poster PA3583

Figura 2. Change from baseline by NP and treatment group



Tiotropio Respimat, in aggiunta terapia mantenimento adulti, migliora funzione polmonare e controllo malattia

In occasione dell'edizione 2017 del Congresso Internazionale della European Respiratory Society (ERS), sono stati resi noti i risultati di un'analisi post-hoc degli studi registrativi alla base della concessione europea dell'indicazione d'uso di tiotropio Respimat come trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti asmatici adulti, dalla quale risulta che il broncodilatatore anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione (LAMA) migliora la funzione polmonare e controlla la malattia asmatica negli stadi GINA 2-5 di malattia (1).

Il farmaco, già approvato per il trattamento della BPCO e disponibile per l'asma nel nostro Paese dalla scorsa primavera, rappresenta, ad oggi, l'unico LAMA ad avere l'indicazione come trattamento addizionale in pazienti asmatici adulti in terapia di mantenimento con ICS/LABA.

Cosa dicono le Linee Guida GINA sulla gestione farmacologica dell'asma

L'approccio terapeutico raccomandato dalle Linee Guida GINA (2) si basa su una strategia a step 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" (fig. 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



Prof. Nicola Scichilone

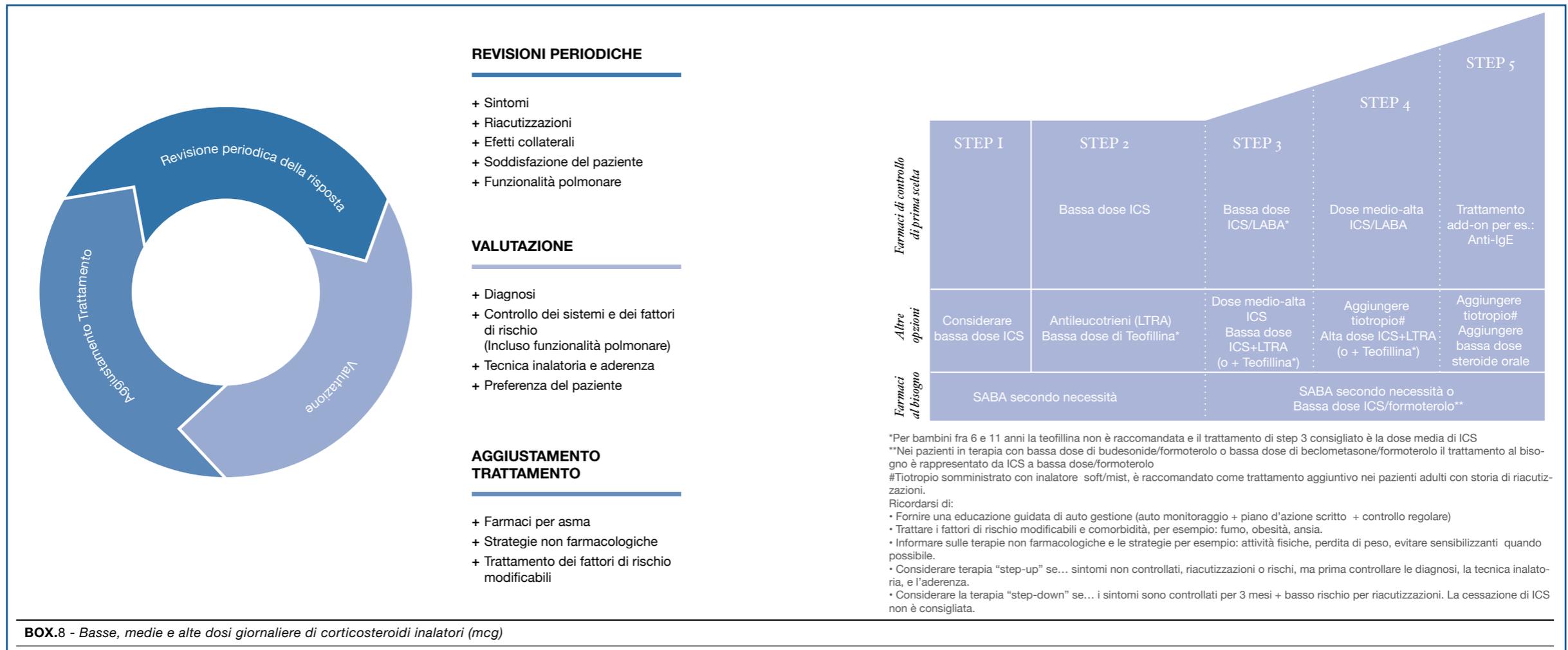
Asma, cosa fare quando i farmaci tradizionali non bastano e i biologici sono prematuri?

GUARDA IL VIDEO

fattore essenziale per ridurre al minimo il rischio futuro di esacerbazioni e un progressivo declino della funzione polmonare.

Controllo dell'asma e fattori associati

Nonostante nel corso degli ultimi anni sia aumentata la coscienza che tutti gli interventi utilizzati devono portare alla massima riduzione dei sintomi della patologia, i dati nazionali ed internazionali sono sconfortanti: un paziente su 2, infatti, non è controllato, nonostante il trattamento (solitamente con ICS/LABA), con limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane e il decadimento della funzione respiratoria.



BOX.8 - Basse, medie e alte dosi giornaliere di corticosteroidi inalatori (mcg)

Figura 1- Trattamento dell'asma secondo le linee guida GINA



L'aderenza alla terapia è senza dubbio un fattore chiave, anche se vi sono soggetti in cui, nonostante la corretta prescrizione e assunzione della terapia, continuano ad essere sintomatici. In questi casi può essere utile un intervento add-on alla terapia di base con ICS+LABA, come ad esempio tiotropio.

Razionale dello studio

Tiotropio Respimat è attualmente raccomandato come terapia aggiuntiva a quella di mantenimento con ICS-LABA in pazienti asmatici adulti (stadi GINA 4-5) e una storia di esacerbazione. L'indicazione si basa sui risultati emersi dall'articolato programma di studi clinici di Fase III UniTinA-asthma – che includevano come obiettivi primari la misurazione della funzione polmonare e le riacutizzazioni gravi.

In questa analisi post-hoc si è voluto verificare se i benefici clinici ottenuti con questo trattamento fossero riproducibili anche in base ad un ampio spettro di severità di malattia (non solo stadi GINA 4-5 ma anche 2-3).

Disegno dello studio

Sono stati utilizzati, per l'analisi in questione i dati di efficacia provenienti dai trial clinici randomizzati e controllati vs. placebo (di durata compresa tra 12 e 48 settimane) del programma UniTinA-Asthma. I pazienti afferenti a questi studi erano stati randomizzati al trattamento con 2,5 o 5 mcg di tiotropio o placebo, due erogazioni al giorno come add-on alla terapia di mantenimento.

Figura 2. Changes from baseline in peak FEV_{1(0-3h)} levels for tiotropium Respimat® versus placebo across GINA steps

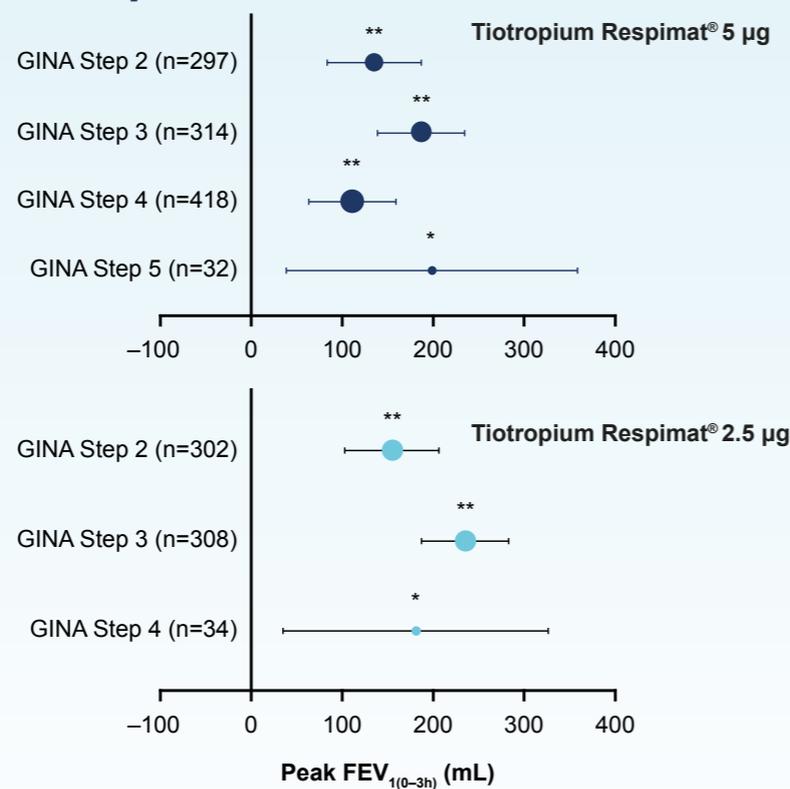
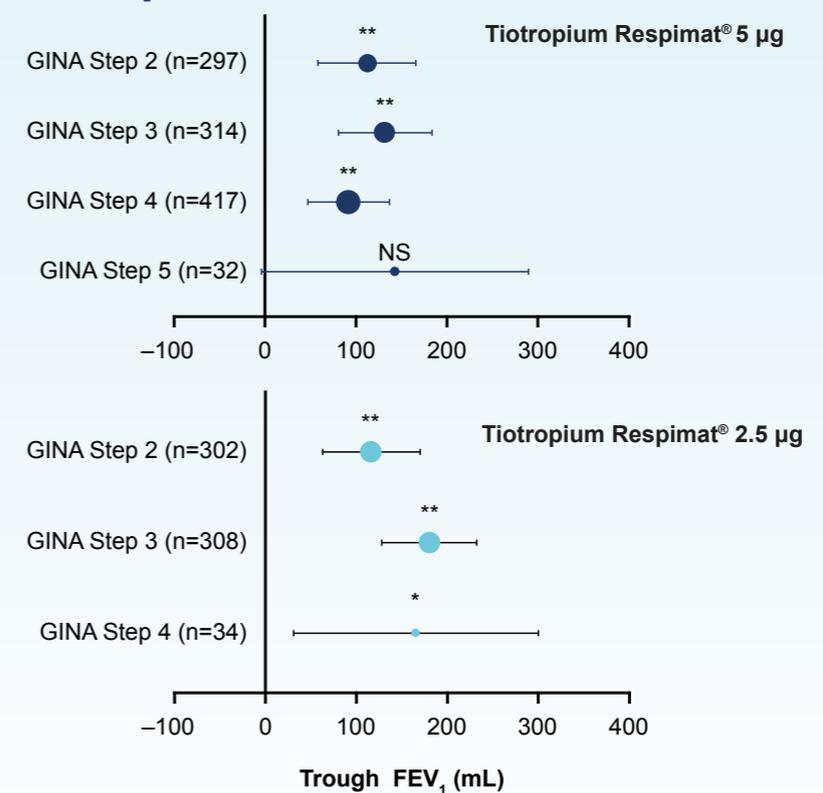


Figura 3. Changes from baseline in trough FEV₁ levels for tiotropium Respimat® versus placebo across GINA steps



*P<0.05; **P<0.0001; NS, non-significant; all vs placebo. Error bars represent 95% CI values. The n number describes the number of patients treated with tiotropium Respimat®. The symbol size approximates the number of patients treated with tiotropium Respimat® using a 6-point scale ranging from 1-75 patients to 376-450 patients.



Gli endpoint misurati sono stati la funzione polmonare (variazione della FEV1 a picco e a valle) e il controllo dell'asma (punteggio ACQ – Asthma Control Questionnaire).

Risultati principali

L'analisi, effettuata su 2.926 pazienti trattati con tiotropio o placebo, ha documentato miglioramenti significativi della FEV1 al picco (0-3 ore) con entrambi i dosaggi di tiotropio rispetto al placebo indipendentemente dalla severità di malattia (stadio GINA 2-5) (fig. 2).

Inoltre, sono stati documentati per entrambi i dosaggi del LAMA miglioramenti ancora più significativi della FEV1 a valle rispetto al placebo nei pazienti classificati negli stadi GINA 2-4 (fig 3).

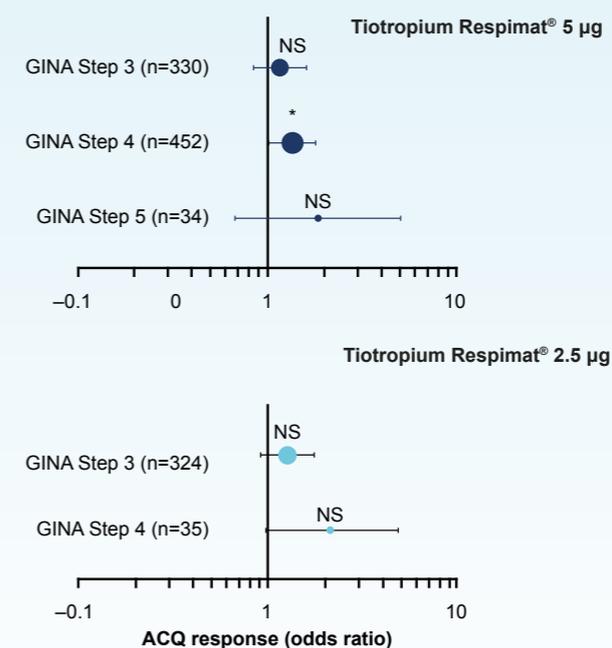
Nei pazienti classificati nello stadio GINA 5, il miglioramento della FEV1 a valle ottenuto con tiotropio vs. placebo è stato più tangibile con il dosaggio maggiore del farmaco, per quanto questo sottogruppo includesse un numero di pazienti inferiore rispetto a quello ottenuto negli altri stadi GINA (fig. 3).

Da ultimo, è stato rilevato un miglioramento numerico importante del punteggio ACQ nei pazienti agli stadi GINA 3-5 trattati con il LAMA rispetto al placebo. Tale miglioramento ha raggiunto la significatività statistica nel gruppo 4 al dosaggio maggiore di tiotropio (fig. 4).

Riassumendo

In conclusione, i risultati di questa analisi suffragano l'efficacia e la sicurezza di tiotropio Respimat in un ampio spettro di severità di malattia asmatica (stadi GINA 2-5).

Figura 4. Odds ratio for ACQ response for tiotropium Respimat® versus placebo across GINA steps



*P<0.05; NS, non-significant; all vs placebo. Error bars represent 95% CI values. The n number describes the number of patients treated with tiotropium Respimat®. The symbol size approximates the number of patients treated with tiotropium using a 7-point scale ranging from 1–75 patients to 451–525 patients.

Figura 4

Tali dati si aggiungono a quelli già noti sul beneficio di questo trattamento in un'ampia casistica di pazienti, indipendentemente dall'età, dal sesso, dallo status di fumatore, dal BMI e dallo stato allergico.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Bleecker ER et al. Efficacy of once-daily tiotropium Respimat in adults with asthma based on GINA Steps 2–5. ERS 2017; Poster PA 649
2. http://ginasma.it/wp-content/uploads/materiali/2015/GINA_Pocket_2015.pdf

Asma severo non controllato, tezepelumab centra endpoint primario efficacia in Fase II

Publicato su **NEJM** (1), e presentato in occasione del congresso annuale dell'ERS (European Respiratory Society) i risultati del trial di Fase 2 PATHWAY sull'impiego nell'asma severo di tezepelumab, un nuovo anticorpo monoclonale sperimentale anti-TSLP.

Lo studio ha centrato l'endpoint primario di efficacia, determinando una riduzione significativa del tasso annuale di esacerbazioni asmatiche rispetto al placebo, indipendentemente dalla presenza di infiammazione eosinofila, in pazienti con asma severo non controllato.

Se tali risultati saranno confermati, il farmaco sarà utilizzabile in un'ampia platea di pazienti con asma severo non controllato (Th2 e non-Th2), ampliando le possibilità di trattamento per questi ultimi, non eleggibili alla terapia con i farmaci biologici anti-asma attuali.

Informazioni su tezepelumab

Tezepelumab è il primo esponente di una nuova categoria di possibili agenti farmacologici anti-asma, avente come bersaglio la linfopietina timica stromale (TSLP), una proteina della famiglia delle citochine alla quale viene riconosciuto un importante ruolo nella maturazione delle cellule T.

Nello specifico, tezepelumab è un anticorpo monoclonale umanizzato allestito allo scopo di legarsi in modo specifico alla TSLP umana, prevenendone l'interazione con il suo complesso recettoriale. Il blocco di TSLP ottenuto con tezepelumab sarebbe

in grado di prevenire il rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario "marcate" dalla presenza di TSLP.

Per la sua attività che si esplica "a monte" della cascata infiammatoria, tezepelumab potrebbe essere utile in un'ampia popolazione di pazienti con asma severo non controllato, compresi quelli la cui condizione asmatica non è guidata dall'infiammazione Th2.

Disegno dello studio

Il trial PATHWAY è un trial randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato vs placebo, della durata di un anno, allestito allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di tre regimi posologici del farmaco (70 mg o 210 mg

a cadenza mensile, 280 mg a cadenza quindicinale) come terapia add-on in pazienti con storia progressiva di esacerbazioni asmatiche e asma non con-



trollato, già in terapia con steroidi inalatori (ICS)/LABA, da soli o in associazione con steroidi orali e farmaci aggiuntivi per il controllo dell'asma.

Risultati principali dello studio

Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario di efficacia, mostrando riduzioni del tasso annuale di esacerbazione asmatiche, rispettivamente, del 61%, 71% e 66% nei pazienti trattati con tezepelumab ai 3 regimi posologici sopra indicati ($p < 0,001$ per tutti i confronti vs. placebo). Tali risultati sono stati documentati indipendentemente dalla conta eosinofila iniziale o da altri biomarcatori di infiammazione legati all'asma Th2.

L'anticorpo monoclonale sperimentale, inoltre, ha determinato miglioramenti della funzione polmonare a tutti i dosaggi testati e, per quanto riguarda il controllo dell'asma, ai due dosaggi maggiori ($p < 0,05$ per tutti i confronti rispetto a placebo).

L'incidenza di eventi avversi (AE) è risultata sovrapponibile tra i gruppi sottoposti a trattamento attivo sperimentale e il gruppo di controllo. Quelli più frequentemente documentati (incidenza $> 5\%$) nei pazienti trattati con tezepelumab sono stati l'asma, la nasofaringite, le cefalee e la bronchite.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno sottolineato come "...i dati di efficacia ottenuti confermino l'ipotesi che vede nella TSLP un mediatore importante di infiammazione nell'asma severo. In ragione della sua azione "a monte" della cascata infiammatoria, tezepelumab potrebbe essere utilizzabile nei pazienti con asma guidato (o non) da Th2, compresi quelli non eleggibili ai farmaci biologici attuali che funzionano solo per il pathway Th2 dell'asma.

Bibliografia

Corren J et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *NEJM* 2017; e-pub ahead-of-print. Leggi <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704064>



WORLD
VILLAGE
theatre



Asma allergico grave, i nuovi dati di vita reale dello studio Proxima



Prof. Giorgio Walter Canonica

Asma allergico grave: che cos'è e qual è l'impatto sulla qualità di vita

GUARDA IL VIDEO

L'asma allergico grave è una patologia complessa che colpisce bambini e adulti, si calcola almeno 50mila italiani su tre milioni di asmatici. Per fotografare la situazione italiana di questa patologia e valutare l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti IgE omalizumab in un contesto di vita reale è stato condotto lo studio Proxima e nuovi dati provenienti da questo trial sono stati presentati al congresso ERS di Milano.

Lo studio Proxima è un trial osservazionale condotto in 25 centri italiani, che ha arruolato in totale circa 350 pazienti con asma grave non controllato con la terapia inalatoria. Questo studio ha permesso di fotografare la situazione di vita reale dei pazienti italiani con questa patologia.

Al congresso ERS di Milano sono stati presentati i risultati di

una nuova analisi dello studio che ha valutato l'efficacia di omalizumab (75-600 mg sottocute) in 99 pazienti con asma grave e analizzato l'effetto del farmaco nel controllare la malattia a 6 e 12 mesi nella pratica clinica.

L'efficacia del farmaco è stata valutata attraverso il questionario (ACQ) a 7 item. I soggetti con un punteggio ACQ totale inferiore a 4, a 6 e 12 mesi, erano considerati controllati e "responder" al trattamento. I soggetti con un punteggio ACQ ≤ 1 erano considerati adeguatamente controllati con l'anticorpo monoclonale.

Dopo il trattamento con omalizumab, 95 dei 99 pazienti erano considerati "responder", con un punteggio ACQ inferiore a 4, a 6 e 12 mesi. Inoltre, 23 pazienti hanno ottenuto un adeguato e sostenuto controllo dell'asma con un punteggio ACQ inferiore a 1. (fig. 1).

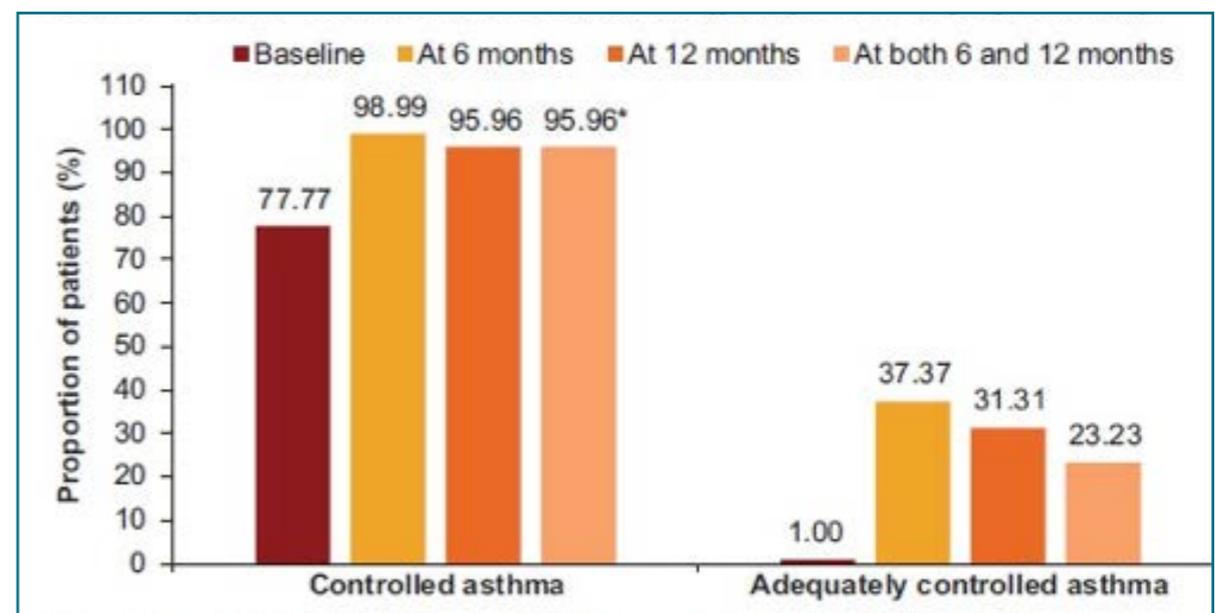


Figura 1

A 6 mesi, 98 pazienti erano controllati e 37 erano adeguatamente controllati con il farmaco. A 12 mesi, 95 pazienti erano controllati e 31 erano adeguatamente controllati.

Inoltre, i ricercatori hanno osservato un miglioramento significativo di tutte le variabili incluse nel questionario ACQ, incluse la FEV1, a 6 e 12 mesi.

Nello studio, una ridotta percentuale di pazienti ha presentato una o più esacerbazioni (27,27%) rispetto all'anno precedente all'arruolamento (92,7%). Inoltre, è stata osservata anche una riduzione dell'87% del numero di esacerbazioni dal basale a 12 mesi (fig.2).

Lo studio ha dimostrato quindi che, nell'esperienza italiana di pratica clinica, i pazienti con asma severo, trattati con omalizumab, dimostrano un miglioramento significativo e sostenuto del controllo della malattia e una riduzione del numero di esacerbazioni.

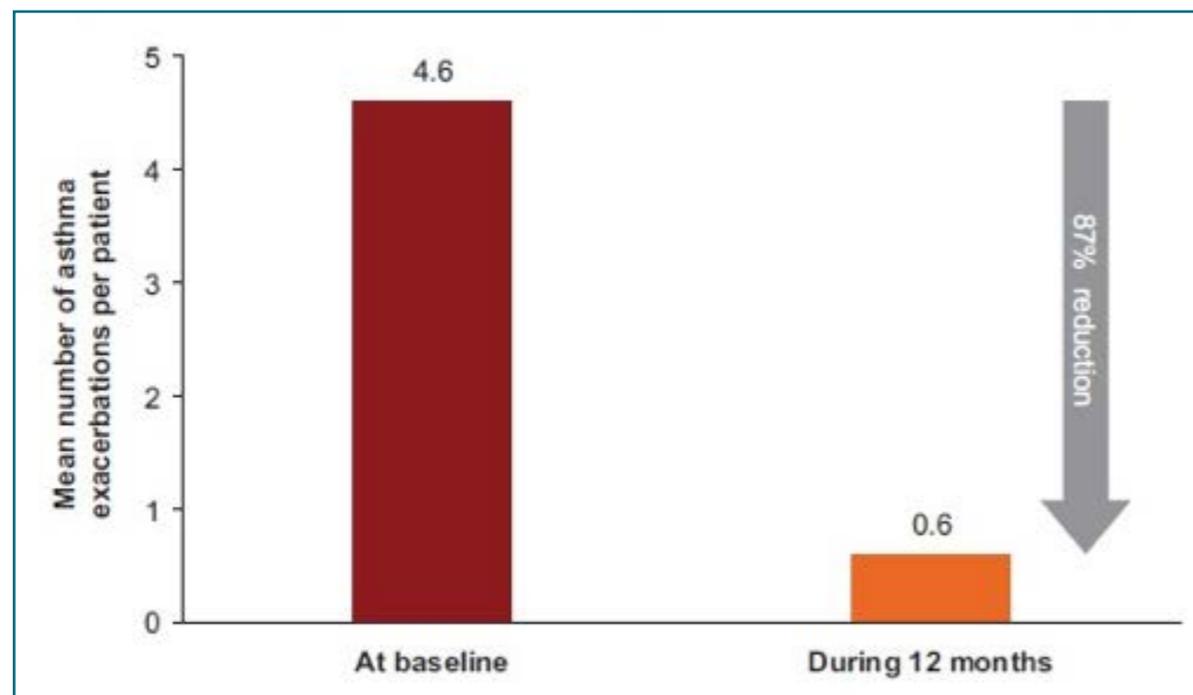


Figura 2



GUARDA IL VIDEO

Inoltre, circa 50 pazienti arruolati nello studio hanno avuto la possibilità di essere inclusi in una sottoanalisi per la valutazione di possibili biomarcatori predittivi di risposta al farmaco. In particolare, in questa sottoanalisi, gli esperti hanno valutato, attraverso indagini di proteomica, i possibili biomarcatori correlati al raggiungimento e al mantenimento del controllo della malattia.

Analizzando campioni di urine dei pazienti, i ricercatori hanno osservato che la presenza di livelli elevati di galattina-3 al basale era un fattore predittivo di una migliore risposta al trattamento con omalizumab.

Infine, al congresso ERS di Milano sono stati presentati i risultati di un'analisi farmaco economica che ha valutato il rapporto costo-beneficio del farmaco in pazienti con asma severo non controllato. Lo studio ha dimostrato che la terapia con omalizumab è costo efficace nel trattamento dei pazienti con asma severo non controllato con la terapia inalatoria.

“Usare correttamente l’anticorpo monoclonale omalizumab, significa migliorare la qualità di vita del paziente, vuol dire utilizzare un trattamento corretto dal punto di vista farmaco economico, in linea con le problematiche di sostenibilità del SSN e significa avvicinarsi al concetto di medicina di precisione, che prevede l’utilizzo di fattori predittivi di risposta al farmaco per una corretta eleggibilità del paziente per la terapia”, spiega il Prof. **Giorgio Walter Canonica**, professore di pneumologia, direttore del centro di medicina personalizzata asma e allergie Humanitas Research Hospital.

Elisa Spelta

Bucca et al., Asthma control and exacerbation rate with omalizumab in Italian patients with severe allergic asthma: PROXIMA study. ERS 2017

Mauri et al., Proteomics analysis of asthma biomarkers: PROXIMA sub-study. ERS 2017

Troppi antibiotici per i bambini asmatici, spesso non necessari

I bambini che soffrono di asma hanno una maggior probabilità di ricevere antibiotici rispetto ai loro coetanei e questo perché spesso i sintomi della malattia vengono confusi con le infezioni respiratorie. È quanto emerso da uno studio presentato a Milano in occasione del Congresso della Società Europea di Medicina Respiratoria (ERS).

“Per avere un quadro della situazione, abbiamo analizzato i dati dei database dei medici di medicina generale dei Paesi Bassi e nel Regno Unito”, spiega **Esmé Baan** della Erasmus University di Rotterdam.

I dati dei database olandesi hanno indicato 197 prescrizioni per antibiotici ogni mille bambini con asma all'anno, rispetto a 126 prescrizioni per mille bambini all'anno senza asma. I dati dei database britannici indicano 374 prescrizioni per mille bambini con asma l'anno rispetto a 250 prescrizioni per antibiotici per mille bambini senza asma l'anno.

“I bambini con asma hanno una maggior probabilità di ricevere antibiotici anche se non esiste alcuna evidenza che questi soggetti necessitino più di altri di questo tipo di trattamento”, spiega Baan, aggiungendo che la prescrizione di antibiotici quando non sia strettamente necessaria, può portare allo sviluppo di resistenza, mettendo i bambini a rischio di infezioni difficili da trattare”.

Baan ha anche sottolineato che “l'asma è una condizione comune e in crescita e può manifestarsi attraverso sintomi che possono essere confusi con una infezione delle vie respiratorie”. Le



linee guida internazionali indicano chiaramente che gli antibiotici non devono essere utilizzati per trattare i sintomi dell'asma, perché questi si associano raramente a una infezione batterica”.

“L'uso inappropriato di antibiotici può essere dannoso sia per i singoli individui che per l'intera popolazione e può portare alla diffusione di infezioni difficili da trattare”, aggiunge l'esperta.

Lo studio presentato all'ERS ha incluso pazienti dai 5 ai 18 anni, identificati tra il 2000 e il 2014 da due database di cure primarie: l'Integrated Primary Care Information (IPCI) nei Paesi Bassi e l'Health Improvement Network (THIN) nel Regno Unito.

I casi di asma sono stati identificati attraverso il codice corrispondente alla malattia e attraverso la prescrizione di due o più farmaci per la malattia in un anno. Le prescrizioni e le relative indicazioni sono state recuperate attraverso i registri elettronici dei pazienti.

L'uso di antibiotici per infezione del tratto respiratorio era più elevato nei pazienti con asma rispetto ai pazienti senza la malattia (28% vs 14% nei Paesi Bassi e 24% vs 12% nel Regno Unito).

Di tutte le infezioni del tratto respiratorio registrate, le più frequenti erano le bronchiettasie. Nei bambini asmatici, una parte sostanziale delle prescrizioni di antibiotici per le infezioni del tratto respiratorio era associata all'esacerbazione di asma come unica indicazione (38% nei Paesi Bassi e 14% nel Regno Unito). In entrambi i Paesi, l'amoxicillina era l'antibiotico più utilizzato.

Come spiega Baan, “l'Olanda è uno dei Paesi in cui vengono prescritti meno antibiotici, ma la prescrizione di tali farmaci per i bambini con asma è elevata. Gli antibiotici dovrebbero essere utilizzati solo nei casi in cui vi è una chiara evidenza di infezione batterica, come ad esempio per trattare la polmonite. La maggior parte degli antibiotici prescritti ai bambini con asma viene utilizzata per trattare le esacerbazioni di malattia che solitamente sono dovute a un'infezione virale e non batterica”.

“È difficile per un medico di famiglia differenziare una infezione batterica dai sintomi dell'asma. Per cambiare questa situazione è necessario informare ed educare i medici che stanno trattando bambini con asma, ma è anche necessario educare i pazienti e i loro familiari”, conclude l'esperta.

Elisa Spelta

Bibliografia

Baan E, et al "Antibiotic use in children with asthma" ERS 2017; Abstract OA3449.

Terapia ormonale sostitutiva potrebbe migliorare la funzione polmonare delle donne di mezza età?

La terapia ormonale sostitutiva può essere di aiuto nel rallentare il peggioramento della funzione polmonare nelle donne di mezza età, secondo una ricerca presentata al Congresso della Società Europea di Medicina Respiratoria (ERS).

Nello studio, i ricercatori dell'Università di Bergen, in Norvegia, guidati dal Prof. **Kai Triebner**, hanno analizzato per circa due decenni la funzione polmonare di un gruppo di donne, osservando un ruolo degli ormoni sessuali nella preservazione della funzione polmonare.

Triebner e colleghi hanno analizzato i dati relativi a 3.713 donne, seguite per circa 20 anni dall'inizio degli anni '90 al 2010, che avevano partecipato all'indagine sulla salute respiratoria della Comunità Europea. La funzione polmonare è stata valutata al momento dell'arruolamento e 20 anni dopo utilizzando capacità vitale forzata (FVC) e il volume espiratorio massimo nel I s secondo (FEV1).

Nello studio, le donne sottoposte a una terapia ormonale sostitutiva di breve durata (n=73) o di lunga durata (per più di due anni; n=144) sono state confrontate con donne che non avevano mai utilizzato tale trattamento e che avevano caratteristiche simili riguardanti altezza, età alla menopausa, storia di fumo di sigaretta e funzione polmonare basale. L'età media delle donne nel 2010 era di 59 anni (range 44-67).

Rispetto alle donne che non avevano mai ricevuto la terapia ormonale sostitutiva, i soggetti sottoposti al trattamento di lunga durata erano associate a una minore perdita della funzione polmonare nelle due decadi prese in esame, -56,7 mL (95% CI -104,5 a -8,8) per FEV1 e -65 mL (95% CI -118,3 a -12,8) per FVC.

Gli esperti hanno notato che le donne che avevano fatto uso della terapia ormonale sostitutiva per lunghi periodi avevano mostrato una riduzione inferiore di circa 46 ml del volume polmonare rispetto alle donne che non avevano assunto la terapia nei due decenni analizzati. La differenza non era clinicamente significativa per le donne sane.

Tuttavia, come spiegano gli esperti, "Nelle donne con malattie respiratorie, il declino della funzione polmonare può influire sulla qualità della vita, in quanto potrebbe portare a un aumento della mancanza di respiro e quindi alla riduzione della capacità lavorativa per l'aumento della stanchezza".

Mina Gaga, presidente dell'European Respiratory Society, ha spiegato che "mentre gli ormoni sessuali sono noti per influenzare la funzione polmonare, è troppo presto per raccomandare la terapia di sostituzione ormonale per migliorare la salute polmonare, anche alle donne con malattie polmonari. Non lo faremmo, certamente, basandoci su un solo studio, anche se i risultati sono interessanti, esistono preoccupazioni sulla sicurezza di questi farmaci e sui pro e contro della terapia".

Elisa Spelta

Ventilazione notturna a pressione positiva continua (CPAP) sicura nella sindrome da ipoventilazione dell'obeso

La maggior parte dei pazienti con sindrome da ipoventilazione dell'obeso con apnee del sonno può passare in modo sicuro alla ventilazione meccanica notturna a pressione positiva continua (CPAP) dopo tre mesi di ventilazione a pressione positiva intermittente (BIPAP). Lo dimostrano i risultati di uno studio, condotto dai ricercatori del Pontifical Catholic University of Chile di Santiago, presentata al Congresso ERS di Milano.

Come spiegano gli esperti, la CPAP è una modalità di ventilazione meccanica in cui il paziente respira spontaneamente con una pressione positiva continua nelle vie aeree. Ciò significa che il flusso inspiratorio non si associa all'aumento della pressione delle vie aeree, come avviene quando l'atto inspiratorio è supportato dal ventilatore. Nella BIPAP, invece, si impostano due differenti livelli di pressione che funzionano come due differenti livelli di CPAP. Nella BIPAP quindi il paziente respira spontaneamente come nella CPAP, ma ha due livelli di pressione positiva continua che si alternano ritmicamente

“Ad oggi esiste la convinzione che “il gradiente di pressione per l'inalazione e l'espiazione che si verifica nella BIPAP sia più comodo per il paziente, ma in questo studio, i nostri pazienti non hanno confermato questo dato,” ha spiegato **Maria Paola Arellano-Maric**, a capo della ricerca, al Congresso di Milano.

I ricercatori hanno dimostrato che una volta che i pazienti vengono stabilizzati con la BIPAP per almeno 3 mesi, la maggior parte di essi potrebbe tranquillamente passare alla CPAP. I no-



stri pazienti "non hanno mostrato insufficienza respiratoria con la CPAP", hanno sottolineato gli esperti.

Il team di esperti ha arruolato 42 pazienti stabili con sindrome da ipoventilazione dell'obeso, sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva per una media di 34 mesi.

Tutte le 19 donne e i 23 uomini analizzati presentavano gravi apnee ostruttive del sonno e il 52,3% soffriva di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di classe I o II. L'indice di massa corporea medio nella coorte di studio era pari a 45,1 kg/mg² e l'83% dei pazienti era fumatore attuale o ex fumatore.

Tutti i soggetti arruolati avevano trascorso una notte in ospedale ed erano stati sottoposti a ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree (APAP) in modo da poter determinare la quantità corretta di aria pressurizzata.

Se i gas sanguigni, la polisonnografia e la funzione polmonare erano adeguate, i pazienti potevano tornare a casa muniti di una macchina CPAP. "Sorprensamente, la pressione per molti era di circa 14 centimetri di acqua", ha riferito Arellano-Maric.

"Eravamo preoccupati che non sarebbero stati in grado di dormire con questo valore".

Dopo 3 settimane, ogni paziente è rientrato in ospedale per sottoporsi alla polisonnografia notturna. "Uno dopo l'altro, i pazienti ci hanno riferito che stavano dormendo meglio", ha spiegato l'esperta.

Dopo 6 settimane di CPAP, i livelli diurni di pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso erano pari o inferiori a 45 mm Hg in 30 dei 42 pazienti (71%; 95% intervallo di confidenza [CI], 55% - 84%).

Ma le linee guida non raccomandano la CPAP

"Le linee guida attuali non raccomandano la CPAP per i pazienti con le caratteristiche dei soggetti arruolati in questo studio, perché il trattamento iniziale con la CPAP spesso fallisce e c'è una mancanza di prove a favore del passaggio dalla BIPAP alla CPAP, spiega Arellano-Maric.

I pazienti in questo studio sono stati avviati alla BIPAP per una serie di ragioni: avevano fallito la terapia iniziale con la CPAP



(37,5%), avevano avuto un'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica (31,0%), il clinico aveva preferito la BIPAP (21,4%), l'indice di massa corporea era di almeno 50 kg/m² (4,8%) o non tolleravano la CPAP (2,4%). Nel 4,7% dei casi la ragione non era nota.

"Pensiamo che cambiare dopo circa 6 mesi sia fattibile per questi pazienti", ha spiegato l'esperta.

La CPAP è più economica

Ulteriori studi sull'efficacia e la sicurezza della CPAP sono necessari, particolarmente per motivi riguardanti i costi dello strumento.

"Una macchina CPAP costa circa 1000 euro, mentre una macchina BIPAP costa circa 8000 euro", ha osservato l'esperta.

Con la crescente epidemia di obesità in tutto il mondo, le terapie costo-efficaci sono una considerazione essenziale per la cura del paziente. In Germania, dove è stato condotto questo studio, "non vi è una grande preoccupazione riguardo i costi sanitari", ha spiegato la ricercatrice. "Ma in Sud America o nell'Europa dell'Est, è importante apprendere che questi pazienti possono iniziare con la ventilazione non invasiva e, dopo 3-6 mesi, provare a passare alla CPAP".

Questo risultato potrebbe avere un impatto positivo sulle risorse sanitarie e sulla capacità dei pazienti con sindrome da ipoventilazione dell'obeso con apnee del sonno di acquistare macchine per la ventilazione. "Se il tempo di utilizzo della BIPAP fosse più breve, i pazienti potrebbero noleggiare questo strumento e poi acquistare la CPAP", spiega Arellano-Maric.

I pazienti preferiscono la CPAP

I ricercatori sono stati sorpresi di scoprire che 24 pazienti (57%) hanno espresso una preferenza per la CPAP, nonostante i livelli pressori elevati (media, 13,8 mbar). Durante il follow-up, i pazienti hanno riferito che era più facile mantenere la maschera con il flusso d'aria continuo, senza dover regolare la maschera durante la notte, il che ha migliorato la qualità del sonno. Inoltre, uno studio precedente ha dimostrato che circa il 10% dei pazienti con sindrome da ipoventilazione dell'obeso con apnee del sonno dorme con un partner, e che anch'esso preferisce la CPAP perché viene descritta come uno "strumento più silenzioso". Nello stesso studio, la compliance era maggiore con la CPAP rispetto alla BIPAP (95% vs 87%).

"Questo studio dimostra che possiamo dare a queste persone un trattamento più economico ma con un'efficacia simile", ha spiegato Drago Bumbacea, della University of Medicine and Pharmacy di Bucarest. "Questo è importante anche perché questi pazienti devono comprarsi lo strumento a proprie spese. In alcuni casi i pazienti non potevano permettersi la BIPAP e quindi o non utilizzavano alcuno strumento, oppure utilizzavano la CPAP. E abbiamo visto che funziona".

Come spiegano gli esperti, sono comunque necessari ulteriori dati per confermare i risultati osservati in questa ricerca.

Elisa Spelta

Bibliografia:

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2017: Abstract OA4427. Presented September 12, 2017.

In Europa, una persona su 4 'vittima' di fumo passivo al lavoro

Anche se un calo complessivo c'è stato, soprattutto in bar, locali e ristoranti, in Europa una persona su quattro è esposta al fumo passivo sul posto di lavoro. Sono questi i risultati di una ricerca condotta da un team di esperti dell'Imperial College di Londra, presentata al Congresso ERS di Milano.

Lo studio

Per giungere a questi risultati i ricercatori hanno intervistato oltre 55mila persone provenienti da diversi Paesi europei chiedendogli in quali luoghi venivano esposte al fumo passivo. La ricerca è stata condotta in due momenti distinti, nel 2009 e nel

2014: due date significative, perché nei cinque anni trascorsi tra il primo e il secondo campionamento diverse nazioni europee come Spagna, Bulgaria, Belgio e Ungheria hanno adottato leggi contro il fumo nei luoghi pubblici, o perfezionato quelle esistenti. La ricerca ha permesso quindi di analizzare anche l'effetto delle politiche europee per la difesa della salute respiratoria, evidenziando alcuni passi in avanti, e alcuni indietro.

Passando in rassegna i dati raccolti, gli esperti hanno scoperto come il varo di leggi ad hoc abbia iniziato a sortire gli effetti sperati. Se nel 2009 quasi una persona su due che entrava in un bar



risultava esposta al fumo passivo, cinque anni più tardi la percentuale è risultata dimezzata. Un'evidenza che è emersa anche relativamente agli ingressi nei ristoranti: tra il 2009 e il 2014 la percentuale di intervistati esposta al fumo passivo durante un pranzo o una cena fuori è passata dal 30 a poco più dell'11%.

Diversa invece la situazione in ufficio: se nel 2009 il 23,8% degli intervistati lamentava infatti un'esposizione al fumo passivo, nei cinque anni successivi la percentuale è salita fino a superare il 27,5%. Un dato che dimostra come "molto rimanga da fare per tutelare i non fumatori sui luoghi di lavoro", ha spiegato Filippos Filippidis, docente di salute pubblica all'Imperial College e a capo del gruppo che ha condotto la ricerca finanziata dalla Commissione Europea nell'ambito del programma Horizon 2020.

Leggi antifumo in Europa

In Europa, il panorama delle restrizioni adottate sui luoghi di lavoro è eterogeneo. Secondo gli studiosi, conviene allora prendere esempio da Regno Unito, Svezia e Irlanda. Grecia e Cipro, portati come esempio da Filippidis in quanto realtà a lui più note, sono invece piuttosto indietro nell'applicazione di leggi antifumo comunque già esistenti. In particolare, in Grecia, la percentuale di persone esposte al fumo passivo nei ristoranti è passata da 72,7% del 2009 a 71,7% nel 2014. Nei bar e nei locali, la percentuale è aumentata da 79,2% a 82,8%. Per quanto riguarda i luoghi di lavoro, la percentuale di persone esposte al fumo passivo è lievemente diminuita, passando dal 61% di lavoratori esposti nel 2009 all'59,4% nel 2014, ma sempre più elevata rispetto agli altri Paesi europei.

Il dato emerso è preoccupante poiché il fumo, attivo o passivo che sia, è pericoloso per la salute: come spiegano i ricercatori dell'Imperial College, "incrementa il rischio di infarti, problemi cardiaci e cancro ai polmoni, oltre ad essere responsabile di 600mila morti premature ogni anno in tutto il mondo".

Per i ricercatori è dunque necessario intervenire per impedire che il numero di persone 'vittime' di fumo passivo incrementi ancora di più e per farlo bisogna pensare a leggi ancor più restrittive.

Elisa Spelta

Dieta ed esercizio fisico regolare, importanti nei pazienti con asma anche se normopeso



Una dieta sana unita all'esercizio fisico regolare sono interventi sullo stile di vita comunemente consigliati ai pazienti obesi con asma per tenere sotto controllo i loro problemi respiratori. Durante l'edizione 2017 del congresso dell'European Respiratory Society sono stati presentati dei lavori che suggeriscono come dieta ed attività fisica siano importanti anche nell'aiutare i pazienti di peso normale a respirare più facilmente.

I pazienti asmatici normopeso sottoposti a otto settimane di esercizio fisico supervisionato e a un intervento dietetico come previsto dallo studio randomizzato e controllato, hanno ottenuto un punteggio del 50% migliore rispetto ai partecipanti randomizzati a ricevere alcun intervento nello studio per il controllo della loro asma e della qualità della vita.

I partecipanti randomizzati all'esercizio individuale o agli interventi dietetici hanno ottenuto in media un punteggio di circa il 30% migliore dei controlli, ma queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

L'autore dello studio Louise L. Toennesen, dell'ospedale universitario di Bispebjerg a Copenaghen, ha precisato che solo i pazienti del gruppo in cui è stato applicato un intervento combinato dieta-esercizio hanno mostrato differenze statisticamente significative nel controllo dell'asma e nella qualità della vita rispetto al gruppo di controllo e che nessuno dei due interventi sembra migliore dell'altro.

Lo studio ha incluso 149 pazienti adulti non obesi randomizzati in uno dei seguenti 4 gruppi: un gruppo sottoposto a esercizio

fisico, un gruppo con dieta controllata, un gruppo che univa entrambi gli interventi e un gruppo di controllo (sottoposto alle cure usuali).

Toennesen ha spiegato che la componente relativa all'esercizio fisico consisteva in tre lezioni di spinning supervisionate alla settimana per otto settimane, combinando un'attività ad alta intensità e un esercizio a bassa intensità.

I partecipanti del gruppo con controllo dietetico si sono cibati di una dieta ad alto contenuto proteico e a basso indice glicemico durante le otto settimane di sperimentazione, che comprendeva almeno sei porzioni di frutta e verdura al giorno.

Hanno portato a termine le 8 settimane un totale di 125 pazienti.

Sono stati misurati i livelli pre- e post-intervento relativi al controllo dell'asma, qualità della vita legata all'asma, volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) e livelli frazionati di ossido nitrico esalato (FeNO).

I partecipanti al gruppo combinato esercizio fisico-dieta hanno mostrato riduzioni significative nel controllo dell'asma e un miglioramento significativo nella qualità della vita legata all'asma, rispetto ai pazienti di controllo (modifica media -0,6,95% CI -0,1 -0,2, $p < 0,01$ e 0,5,95% CI 0,1-0,9, $p < 0,01$, rispettivamente)

Non sono stati osservati cambiamenti significativi tra i due gruppi nelle misure oggettive del controllo dell'asma, della reattività delle vie aeree FEV1 e del FeNO.

Non ci sono stati eventi avversi legati all'esercizio a bassa-alta intensità, suggerendo che questo tipo di esercizio cardiovascolare è sicuro in questo ambiente.

I ricercatori hanno concluso che i clinici che si occupano di pazienti adulti con asma dovrebbero considerare i benefici della dieta e dell'esercizio fisico nelle loro consultazioni con i pazienti.

In conclusione, come hanno sottolineato gli autori: "Sappiamo che molti pazienti sono interessati a migliorare il controllo dell'asma con l'esercizio fisico e una dieta sana. La nostra ricerca suggerisce che le persone affette da asma dovrebbero essere incoraggiate a considerare una dieta sana e ad avere un'attività fisica regolare".

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Toennesen LL, et al "Exercise and diet improve asthma control in non-obese asthma patients: a randomized controlled trial" ERS 2017, Abstract OA4678.

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- Nintedanib, tra novità e conferme nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica
- Fibrosi polmonare idiopatica, terapia con pirfenidone utile anche dopo progressione
- Fibrosi polmonare idiopatica, risultati di fase II promettenti per pamrevlumab

Nintedanib, tra novità e conferme nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica

Anche l'edizione 2017 del Congresso Internazionale dell'European Respiratory Society non ha tradito le attese, rendendo disponibili nuovi dati molto interessanti relativi al trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Tra le novità principali da segnalare in quest'area vi è stata la presentazione, in concomitanza con la loro pubblicazione sulla prestigiosa rivista **AJRCCM** (1), dei risultati relativi allo studio

INJOURNEY, che hanno mostrato come il profilo di sicurezza e tollerabilità di nintedanib, in combinazione con pirfenidone, sia in linea con i profili noti dei singoli farmaci in pazienti con IPF.

Sono stati resi noti, inoltre, i nuovi risultati ad interim dello studio di estensione INPULSIS-ON, che hanno confermato l'efficacia del trattamento a lungo termine con nintedanib (**box 1**) oltre i 3 anni dall'inizio del trattamento (2).

Box 1 - Cosa è la fibrosi polmonare idiopatica?

La Fibrosi Polmonare Idiopatica è una malattia rara che causa la formazione di tessuto cicatriziale (fibrosi) a livello polmonare e il suo accumulo nel tempo. Questo processo fibrotico limita la quantità di ossigeno che viene fornita a organi importanti e causa di difficoltà respiratorie. La sopravvivenza mediana dei pazienti con IPF è di appena 2-3 anni dalla diagnosi. È evidente, quindi, l'importanza di una corretta diagnosi precoce della malattia e la vitale rilevanza di disporre di terapie capaci di rallentarne la progressione.

A seguito della pubblicazione, a luglio 2015, dell'aggiornamento delle linee guida internazionali, basate sulle evidenze, per la IPF, vi sono ora raccomandazioni condizionali all'impiego di due opzioni terapeutiche approvate per pazienti con fibrosi polmonare idiopatica: nintedanib e pirfenidone.

La raccomandazione condizionale significa che i medici, al momento della decisione sulla scelta terapeutica, sono invitati a discutere le preferenze di trattamento con i propri pazienti.

ASCOLTA IL RESPIRO DI UN MALATO DI FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA



Di seguito, ecco una disamina dei dati presentati al congresso relativi ai 2 studi.

1) STUDIO INJOURNEY

Razionale dello studio

Nella maggioranza dei pazienti, nonostante le terapie efficaci, la Fibrosi Polmonare Idiopatica, anche se più lentamente, continua a progredire. Come per altre patologie croniche, gli pneumologi valutano con interesse la possibilità di terapie combinate per migliorare ulteriormente gli esiti della malattia. La comunità scientifica si è chiesta se le due terapie disponibili potessero essere impiegate in associazione tra di loro, in sicurezza, nei pazienti con IPF.

Di qui lo studio INJOURNEY, un vanto della ricerca italiana, riconosciuto dalla pubblicazione dei suoi risultati sulla prestigiosa rivista **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, che si è proposto di verificare se il trattamento di combinazione di pirfenidone (uno dei due farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'IPF), in aggiunta ad una dose

stabile di nintedanib, mostrasse un profilo di safety accettabile e gestibile nei pazienti con IPF.

Disegno dello studio

Lo studio, INJOURNEY, randomizzato, in aperto, della durata di 12 settimane, ha valutato, nello specifico, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di nintedanib in combinazione con pirfenidone, rispetto a nintedanib assunto singolarmente in pazienti con IPF.

L'endpoint primario di INJOURNEY era la percentuale di pazienti con eventi avversi gastrointestinali durante il trattamento nel periodo dal basale alla settimana 12 di trattamento randomizzato.

Uno degli endpoint secondari misurati, invece, è stato quello dei livelli circolanti ematici di nintedanib e pirfenidone allo scopo di verificare possibili interazioni tra i 2 farmaci a livello farmacocinetico.

Come endpoint esplorativo, inoltre, è stata valutata la variazione di FVC, che è considerato l'endpoint d'efficacia più consolidato negli studi sulla IPF (**box 2**)

Box 2 – 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 del-

la 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.

Posizionamento all'interno delle Linee Guida Internazionali per il trattamento dell'IPF

Nintedanib è incluso nelle Linee Guida internazionali per il trattamento della IPF, "la Clinical Practice Guideline del 2015 basata su evidenze scientifiche per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica", sviluppata congiuntamente da un comitato internazionale composto da membri dell'American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), la Japanese Respiratory Society (JRS) e la Latin American Thoracic Association (ALAT). Le Linee Guida esprimono una raccomandazione condizionale all'uso di nintedanib nei pazienti con IPF.

Il comitato delle Linee Guida ha riconosciuto il grande valore di nintedanib per gli importanti risultati per i pazienti, quali il beneficio in termini di rallentamento della progressione della malattia, misurata in termini di declino della capacità vitale forzata (FVC) e mortalità fornendo una raccomandazione

condizionale al suo impiego. La raccomandazione considera anche il costo previsto della terapia e gli eventi avversi potenzialmente significativi.

Studi in corso su altre patologie polmonari fibrosanti progressive, oltre l'IPF

Nintedanib è attualmente in oggetto di approfondimento in due studi clinici: lo studio SENSICIS™ – (Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic SCLerosIS, NCT0259793311) sta attualmente valutando nintedanib come possibile opzione terapeutica per i pazienti con sclerosi sistemica che hanno anche sviluppato una malattia interstiziale polmonare (SSc-ILD), e lo studio PF-ILD (progressive fibrosing interstitial lung disease, NCT0299917812) che valuta nintedanib in altre patologie con fibrosi del polmone progressiva, diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica.

A tal riguardo, va sottolineato come, al momento, il farmaco non sia approvato per l'impiego nella sclerodermia con malattia interstiziale polmonare (SSc-ILD), né per malattie polmonari interstiziali fibrosanti progressive (diverse dalla IPF).

I pazienti reclutati nel trial sono stati randomizzati al trattamento con nintedanib 150 mg bis die o con nintedanib, con lo stesso regime posologico, associato a pirfenidone (dose titolata fino a 801 mg tid). Durante le 12 settimane di trattamento randomizzato erano consentite riduzioni di dose e/o interruzioni temporanee del trattamento assegnato, in caso di eventi avversi (fig.1).

Figura 1. Design of INPULSIS® and INPULSIS®-ON

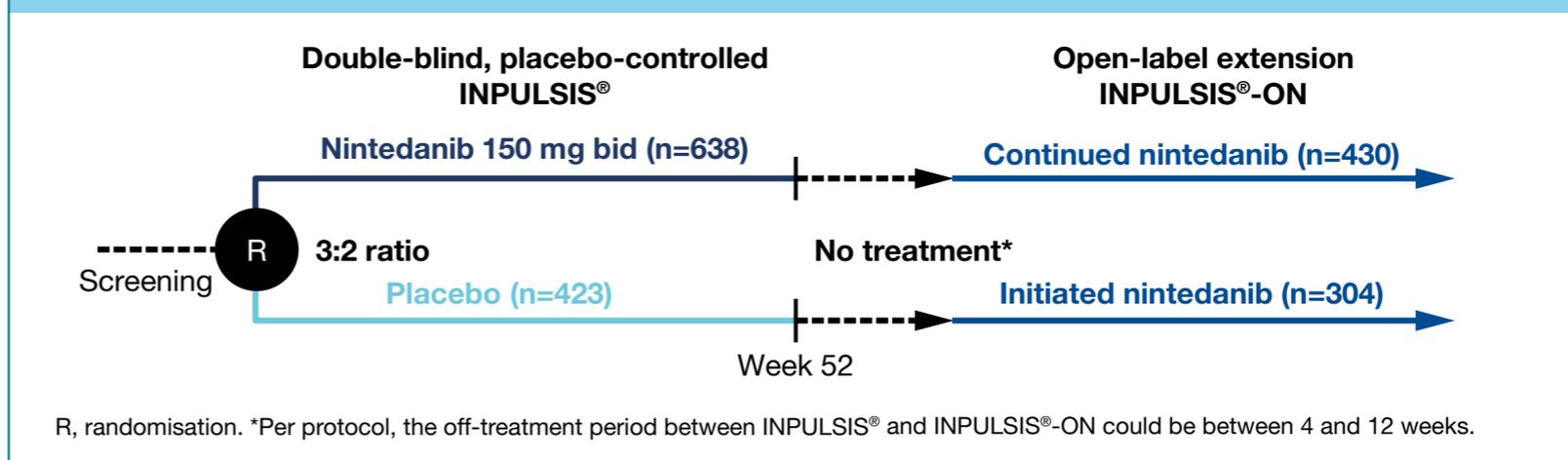


Tabella 1 Adverse events

n (%) of patients	Nintedanib 150 mg bid with add-on pirfenidone (n=53)	Nintedanib 150 mg bid (n=51)
Any adverse event(s)	47 (88.7)	45 (88.2)
Most frequent adverse events*		
Diarrhoea	20 (37.7)	16 (31.4)
Nausea	22 (41.5)	6 (11.8)
Vomiting	15 (28.3)	6 (11.8)
Fatigue	10 (18.9)	6 (11.8)
Upper abdominal pain	7 (13.2)	4 (7.8)
Decreased appetite	6 (11.3)	5 (9.8)
Dyspnoea	2 (3.8)	8 (15.7)
Headache	7 (13.2)	1 (2.0)
Any serious adverse event(s) [†]	2 (3.8)	5 (9.8)
Any fatal adverse event(s)	0	0

*Adverse events reported in >10% of patients in either treatment group by preferred term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities. [†]Adverse event that resulted in death, was life-threatening, required hospitalisation or prolongation of hospitalisation, resulted in persistent or significant disability or incapacity, was a congenital anomaly/birth defect, or was deemed serious for any other reason.

Lo studio ha reclutato pazienti con diagnosi confermata di IPF provenienti da 25 centri dislocati negli USA, in Canada, Italia, Germania, Francia e Olanda.

Risultati principali

Considerando l'endpoint primario, AE gastrointestinali legati al trattamento sono stati documentati in 37 pazienti su 53 (69,8%) trattati con nintedanib e l'aggiunta di pirfenidone e in 27 pazienti su 51 (52,9%) trattati solo con nintedanib (**tab. 1**)

Quanto alla farmacocinetica, l'aggiunta di pirfenidone al nintedanib non ha cambiato le concentrazioni plasmatiche "a valle" di quest'ultimo, a suggerire l'assenza di interazioni farmacocinetiche tra i due farmaci utilizzati (**tab. 2**).

Tabella 2 Pre-dose plasma trough concentrations of nintedanib

	Nintedanib 150 mg bid with add-on pirfenidone 534 mg or 801 mg tid* [†]		Nintedanib 150 mg bid	
	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)
Pre-dose concentration of nintedanib (ng/mL)				
Baseline*	46	7.65 (72.5)	46	7.08 (56.0)
Week 2	35	8.17 (69.8)	41	7.25 (52.7)
Week 4	30	7.13 (63.9)	44	5.92 (73.5)

*Nintedanib 150 mg bid alone at baseline. [†]Pirfenidone dose titration: 267 mg tid from randomisation to week 1, 534 mg tid from week 1 to week 2, 801 mg tid from week 2. gCV, geometric coefficient of variation; gMean, geometric mean.

Infine, dallo studio sono emersi dati che suggeriscono che ci potrebbe essere un declino più lento della FVC nei pazienti trattati con pirfenidone come add-on al nintedanib rispetto a nintedanib assunto singolarmente, a suggerire un possibile beneficio della terapia di associazione. Quest'ultimo dato, tuttavia, è da prendere in considerazione con precauzione in ragione della natura esplorativa di questo endpoint.

Quali sono le implicazioni di questo studio?

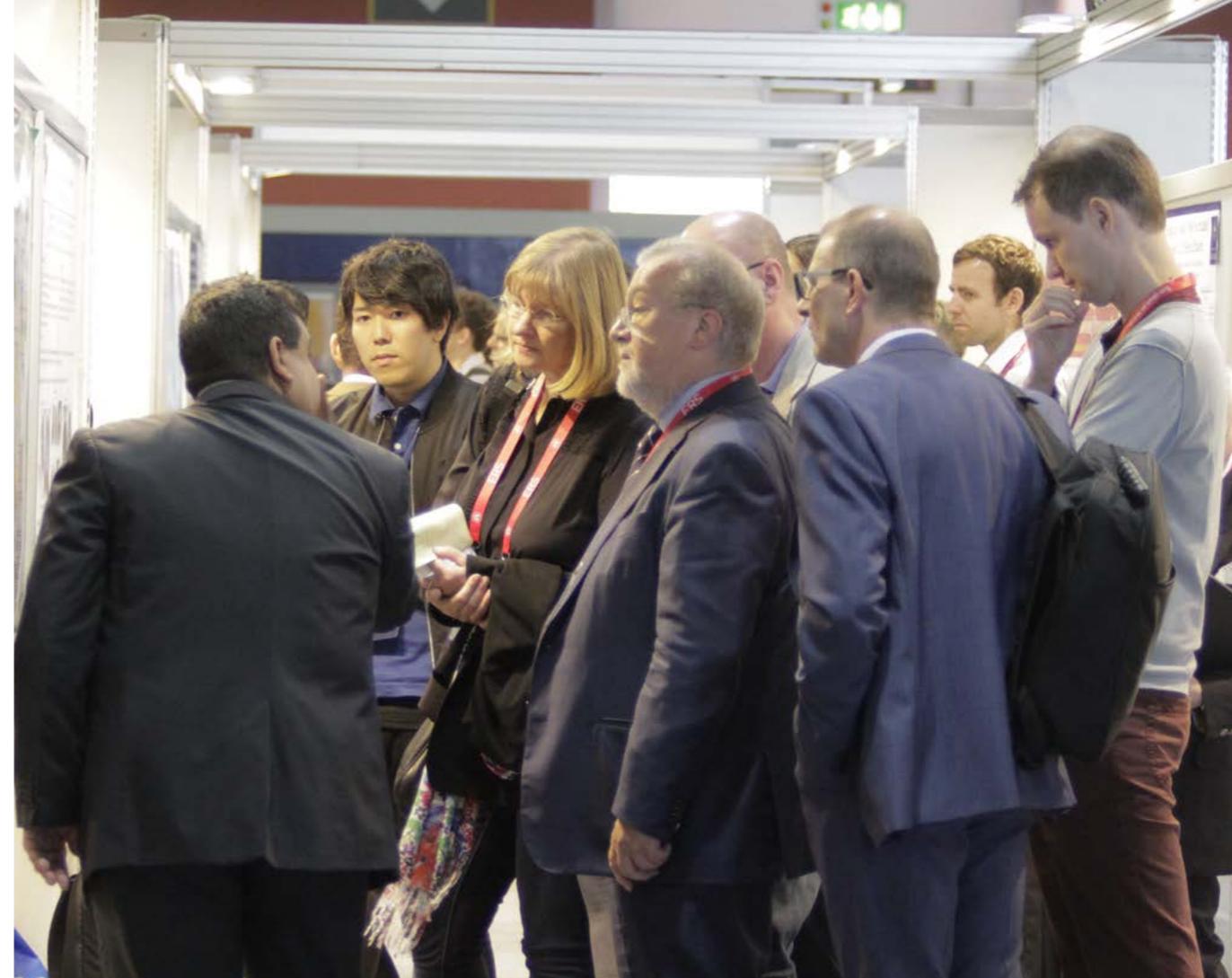
Nel commentare i risultati, l'autore principale dello studio, il prof. Carlo Vancheri, (Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Catania), ha rivendicato la peculiarità di questo studio, che ha valutato la sicurezza come endpoint primario: "La sicurezza è sempre al primo posto quando si valuta la terapia più adatta per lo specifico paziente con IPF. I risultati di INJOURNEY forniscono le risposte alle domande su sicurezza, tollerabilità e possibili interazioni della terapia d'associazione a base di nintedanib con aggiunta di pirfenidone per il trattamento della IPF. I risultati sono rassicuranti e a favore di future ricerche su regimi d'associazione a base di nintedanib nella IPF".

2) RISULTATI AD INTERIM DELLO STUDIO INPULSIS-ON

Nei trial INPULSIS 1 e 2 (**box 3-4**), i pazienti erano stati randomizzati, secondo uno schema 3:2, al trattamento con nintedanib 150 mg bis die o a placebo per un anno (**fig.2**). A tutti i pazienti che avevano completato le 52 settimane di trattamento ed erano stati sottoposti un mese più tardi ad una visita di *follow-up* è stata offerta la possibilità di entrare in INPULSIS-ON.

Su 807 pazienti che avevano portato a termine uno dei due studi INPULSIS, il 91% di questi è stato reclutato nello studio di estensione INPULSIS-ON. Di questi, 430 hanno continuato il trattamento con nintedanib mentre i 304 pazienti precedentemente trattati con placebo in uno dei due studi INPULSIS, hanno iniziato il trattamento con il farmaco.

La fotografia della situazione di questi pazienti, effettuata a ottobre dello scorso anno, ha mostrato i seguenti risultati:



Box 3 - Endpoint principali di efficacia nei trial sul trattamento farmacologico dell'IPF

Capacità vitale forzata (FVC)

La FVC è un test di funzionalità polmonare che misura il quantitativo di aria espulso forzatamente dopo l'ispirazione più profonda possibile. Man mano che la fibrosi polmonare idiopatica progredisce, la funzionalità polmonare si deteriora in modo graduale e irreversibile come documentato dal declino della FVC. In assenza di altre cause accertate, nei pazienti con IPF, il progressivo declino della FVC è considerato espressione di progressione della malattia.

Riacutizzazioni gravi di malattia

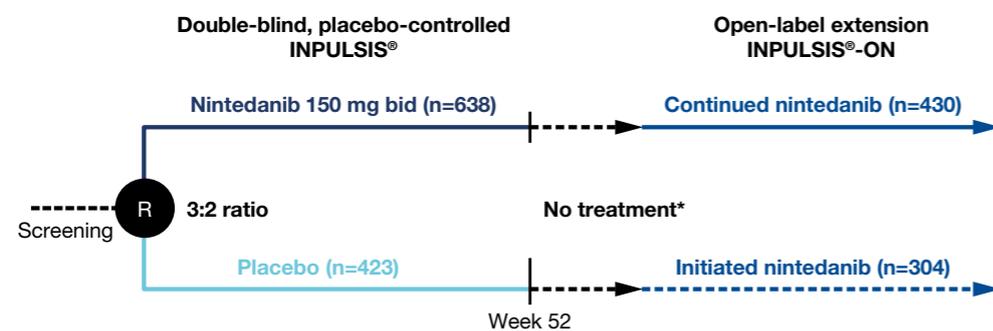
Tutti i pazienti con IPF sono a rischio di gravi riacutizzazioni. La riacutizzazione è un rapido deterioramento dei sintomi, nell'arco di pochi giorni o settimane, può avvenire in qualsiasi momento del decorso della malattia con un impatto devastante sulla prognosi e la vita del paziente, anche se si tratta di un primo evento di riacutizzazione.¹ Nella IPF le riacutizzazioni impattano sul decorso della malattia, spesso conducendo a exitus entro pochi mesi. Circa il 50% dei pazienti ricoverati a causa di una grave riacutizzazione muore durante il ricovero. Circa il 5-10% di tutti i pazienti con IPF ha una grave riacutizzazione nel corso di un anno.

Box 4 - Cosa sono i trial IMPULSIS?

IMPULSIS 1 e 2 sono due studi internazionali di Fase III, randomizzati e controllati vs. placebo, che hanno valutato efficacia e sicurezza di nintedanib (150 mg bis die) nella fibrosi polmonare idiopatica (FPI). Gli studi IMPULSIS hanno avuto identico disegno, tra cui criteri di inclusione, endpoint e dosaggio corrispondenti. Gli studi IMPULSIS hanno reclutato diverse tipologie di pazienti, simili a quelle che si incontrano nella pratica clinica, tra cui pazienti con malattia in fase iniziale (FVC > 90% del predetto), assenza di ispessimento interstiziale a nido d'ape (honeycombing) alla TAC toracica ad alta risoluzione (HRCT) e/o concomitante enfisema. Ai pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane e 4 settimane di follow-up negli studi IMPULSIS è stato offerto di continuare la terapia con nintedanib in aperto, come prosecuzione di studio, per valutare sicurezza e tollerabilità del farmaco nel lungo termine. Lo studio di prosecuzione in aperto IMPULSIS-ON, ha compreso 734 pazienti ed è tuttora in corso.



Figura 2. IMPULSIS® and IMPULSIS®-ON study designs



R, randomisation. *Per protocol, the off-treatment period between IMPULSIS® and IMPULSIS®-ON could be between 4 and 12 weeks.

a) Funzione polmonare

Mentre negli studi INPULSIS il tasso annuale corretto del declino della capacità vitale forzata (FVC) (**box 3**) è stato pari a -113,6 (± 11) mL/anno nel gruppo nintedanib e pari a -223,5 ($\pm 13,4$) mL/anno nel gruppo placebo, nello studio INPULSIS-ON il tasso annuale di declini della FVC, calcolato a 144 settimane, è stato pari, rispettivamente, a -142,6 ($\pm 7,8$) mL/anno nel gruppo che proseguiva il trattamento con il farmaco e a -112,4 ($\pm 9,6$) mL/anno nel gruppo inizialmente allocato a placebo nei due trial INPULSIS (**fig. 3**)

b) Esacerbazioni acute

Il tasso di incidenza di esacerbazioni acute nei pazienti con IPF che iniziavano ex novo o continuavano il trattamento con nintedanib è risultato pressochè sovrapponibile a quello osservato nei pazienti sottoposti a trattamento attivo nei due studi INPULSIS (**tab. 3**).

Nel complesso, dunque, i risultati ad interim dello studio INPULSIS-ON indicano che nei pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib in questo studio di estensione, la variazione dei valori di capacità vitale forzata (FVC) dal basale alla settimana 52 e fra le settimane 52 e 144, è stata comparabile a quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto il farmaco attivo nintedanib negli studi di partenza INPULSIS a 52 settimane.

Quanto alla safety, il farmaco (fino alla 63esima settimana di osservazione) ha mostrato un profilo di tollerabilità e sicurezza accettabili, insieme all'assenza di emersione di nuovi aspetti da segnalare riguardo a questo ambito.

Pertanto, i risultati di questa analisi ad interim suggeriscono come l'effetto di nintedanib sul rallentamento della progressione di malattia persista oltre 3 anni: ciò è importante perché, come ha dichiarato il prof. Bruno Crestani (Professore di Pneumologia della Facoltà di Medicina dell'Università Diderot di Pa-

Figura 3. Annual rate of decline in FVC in INPULSIS® and INPULSIS®-ON

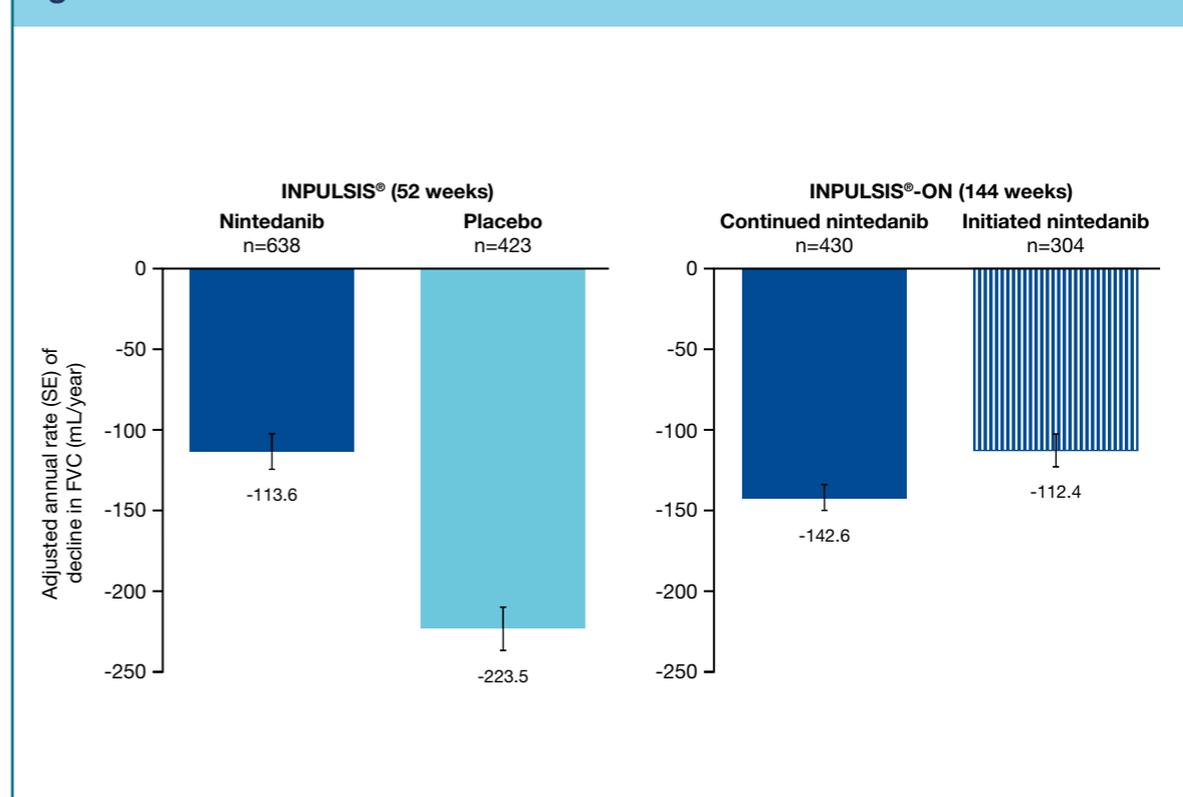


Tabella 3. Acute exacerbations in INPULSIS® and INPULSIS®-ON

	INPULSIS®*		INPULSIS®-ON	
	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Continued nintedanib (n=430)	Initiated nintedanib (n=304)
Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)	31 (4.9)	32 (7.6)	54 (12.6)	35 (11.5)
Total years at risk	601	401	1026	673
Adjusted incidence rate of acute exacerbations, per 100 patient-years	5.2	8.0	5.3	5.2

*Assessed over 52-week treatment period.

Total years at risk = time from start of treatment until start of first event (patients with event) or end of time at risk (patient without event) plus 1 day.

Incidence rate = (patients with ≥ 1 acute exacerbation/total years at risk) \times 100.



Prof. Carlo Vancheri

Fibrosi polmonare idiopatica: situazione italiana e nuovi farmaci

- L'effetto di lungo termine di nintedanib nel rallentare la progressione della malattia, unito alla sua azione di riduzione del rischio di riacutizzazioni della IPF (studi INPULSIS 1 e 2 studio INPULSIS-ON) ne fanno la terapia di prima scelta per la IPF.
- I risultati sulla sicurezza d'impiego di nintedanib, in associazione a pirfenidone aggiunto come trattamento add-on (studio INJOURNEY), hanno documentato il profilo di sicurezza e di tollerabilità del trattamento di associazione
- Questi nuovi risultati forniscono la base per ulteriori indagini di efficacia, dimensionati ad hoc, sull'utilizzo di regimi associativi con nintedanib come terapia di base

Nicola Casella

GUARDA IL VIDEO

rigi, Francia, e Responsabile della Divisione di Pneumologia e Malattie Polmonari Rare dell'Ospedale Bichat di Parigi), autore di questa presentazione, "...con una malattia progressiva come l'IPF, è davvero fondamentale discutere con il paziente le opzioni terapeutiche con i pazienti all'inizio, avviare precocemente la terapia e incoraggiare i pazienti a continuare a seguirla".

Riassumendo

- La IPF colpisce circa 3 milioni di persone nel mondo ed è una patologia rara e drammatica, con un'aspettativa di vita mediana dalla diagnosi di circa 2-3 anni.
- Nintedanib è uno dei due farmaci antifibrotici che hanno dimostrato di rallentare la progressione della fibrosi polmonare idiopatica, il cui impiego è raccomandato dalle Linee guida internazionali nel trattamento di questa condizione

Bibliografia

1) Vancheri C et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the INJOURNEY trial. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 10-September-2017 as 10.1164/rccm.201706-13010C

[Leggi](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201706-13010C) <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201706-13010C>

2) Crestani B et al. Long-term nintedanib treatment in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): new data from INPULSIS-ON. *ERS 2017; poster PA3402*

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci



Fibrosi polmonare idiopatica, terapia con pirfenidone utile anche dopo prgressione

Una nuova analisi post hoc degli studi di fase III CAPACITY e ASCEND dimostra che pirfenidone riduce significativamente rispetto al placebo l'incidenza di eventi associati alla progressione della fibrosi polmonare idiopatica, come i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie, il declino della funzione polmonare e la capacità fisica e il rischio di morte, nei 12 mesi successivi a un primo evento di progressione della malattia.

La nuova analisi, condotta dai ricercatori dell'Inova Fairfax Hospital in Virginia, guidati da **Steven Nathan**, a capo del "programma avanzato di malattia polmonari e trapianto di polmone", è stata presentata al congresso ERS di Milano.

"I risultati di questa analisi sono rilevanti perché danno un senso "più globale" del beneficio della terapia e suggeriscono l'importanza di continuare il trattamento con pirfenidone anche dopo un primo evento di progressione della malattia", spiegano gli esperti.

L'analisi post hoc degli studio di fase III CAPACITY e ASCEND ha arruolato in totale 1.247 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, randomizzati a ricevere 2.403 mg di pirfenidone o placebo per un periodo di 52 settimane.

Gli esperti hanno osservato una differenza statisticamente significativa degli eventi associati a progressione della malattia tra farmaco e placebo. In particolare, il 17,0% dei pazienti trattati con pirfenidone ha presentato più di un evento associato a progressione rispetto al 30,1% dei pazienti assegnati al placebo durante i 12 mesi di studio ($P < 0,0001$) (fig. 1).

Gli eventi associati a progressione della malattia includevano un declino relativo della FVC $\geq 10\%$, come misura della funzione polmonare, un riduzione di 50 metri o più della distanza percorsa in 6 minuti, come misura della capacità fisica, le ospedalizzazioni per cause respiratorie o il decesso per tutte le cause.

L'analisi ha mostrato una riduzione pari al 34% degli eventi responsabili del declino della funzione polmonare, del 38% delle ospedalizzazioni per problemi respiratori e del 24% degli eventi responsabili del declino della capacità fisica, con pirfenidone.

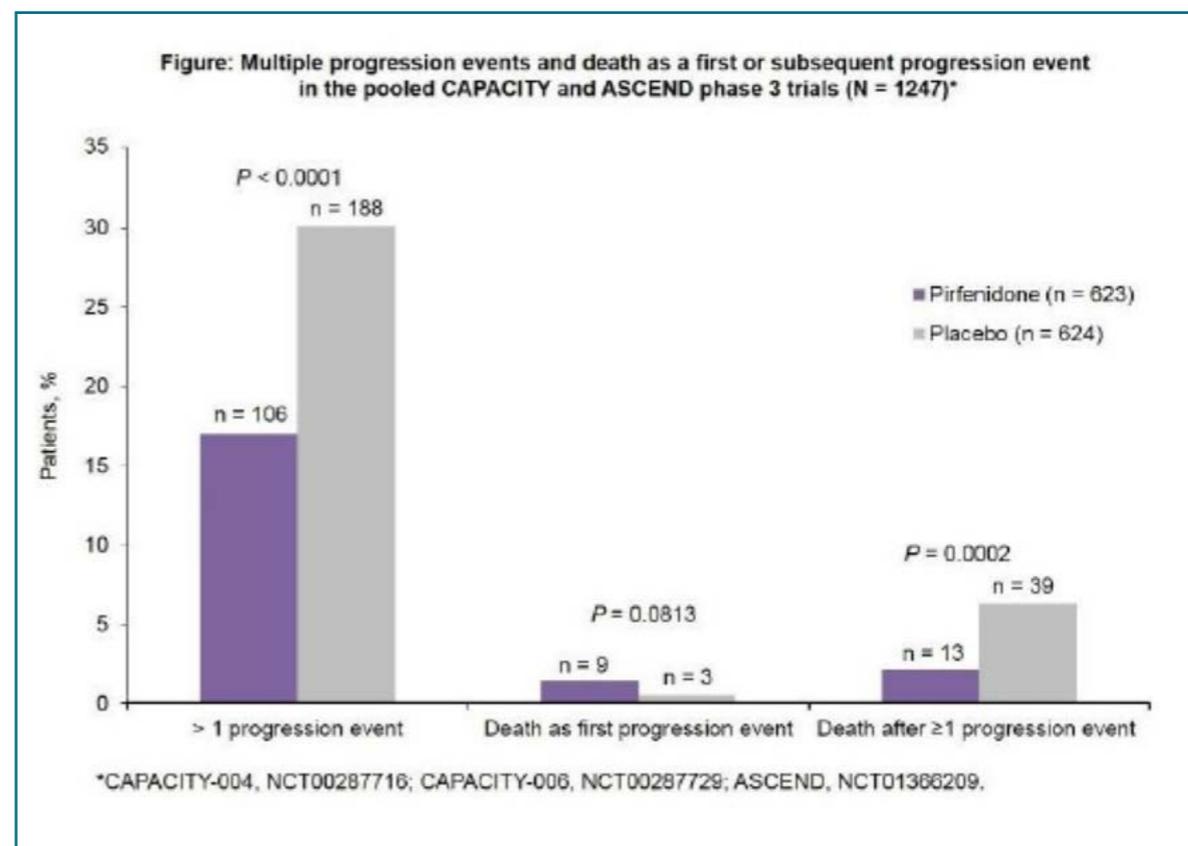


Figura 1

Il 6,3% dei pazienti trattati con placebo è deceduto durante lo studio, rispetto al 2,1% dei pazienti trattati con pirfenidone (P=00002).

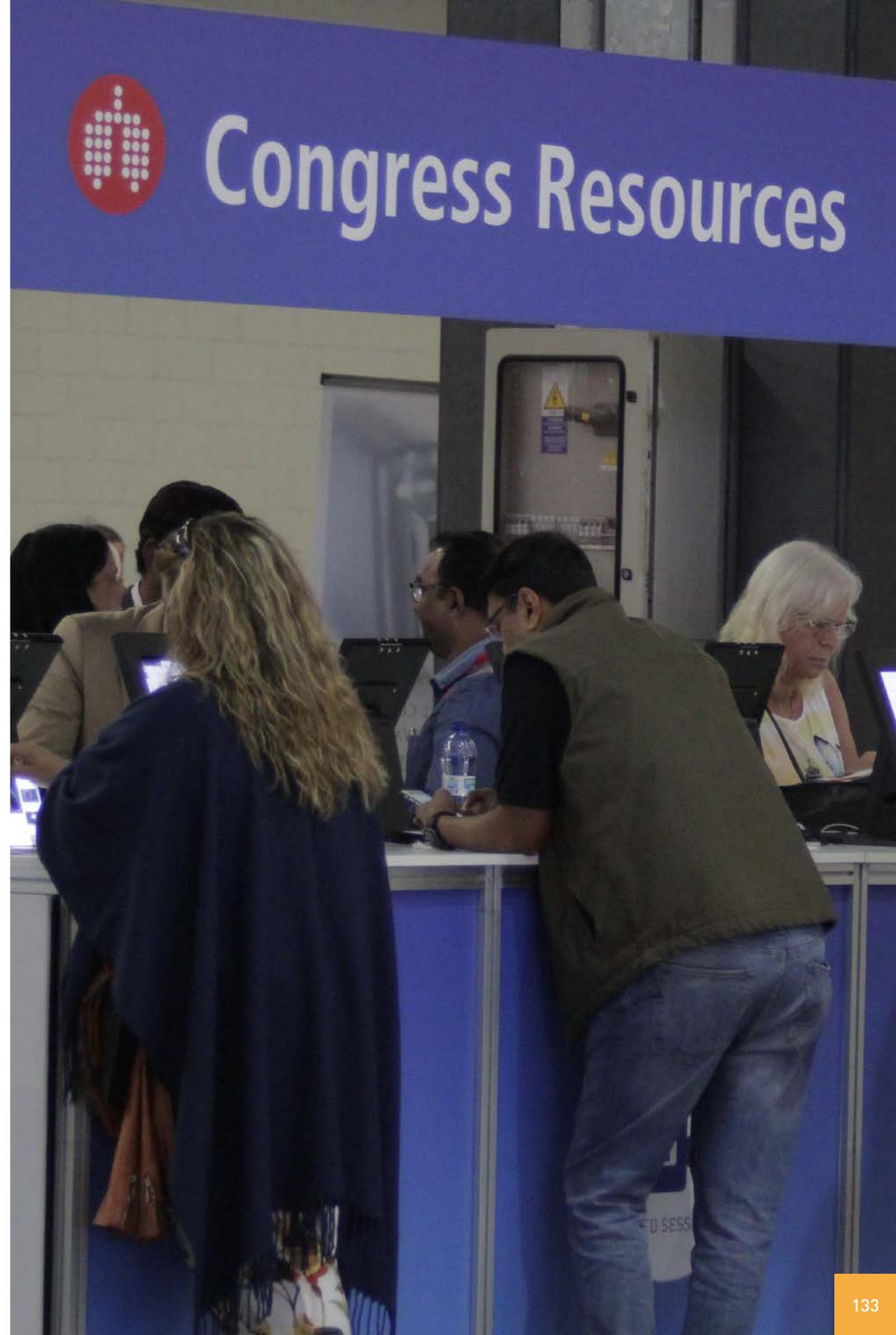
“Questa analisi suggerisce che continuare il trattamento con pirfenidone conferisce dei benefici nonostante l’occorrenza di un evento precedente correlato alla progressione della malattia. In questo studio sono stati presi in considerazione tutti gli eventi associati a progressione e non solo il primo evento. In questo modo abbiamo un quadro globale dei benefici associati al trattamento con pirfenidone”, spiegano i ricercatori.

“Sono passati quasi tre anni dall’approvazione dei due farmaci antifibrotici per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica, pirfenidone e nintedanib, e noi clinici stiamo continuando a conoscere il ruolo e i benefici di questi farmaci. È un momento emozionante nel campo della fibrosi polmonare idiopatica, molte molecole sono in fasi di sviluppo per avere un ulteriore impatto sul decorso di questa malattia potenzialmente devastante”, spiegano gli autori.

Elisa Spelta

Bibliografia

Incidence of Multiple Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in the Pooled CAPACITY and ASCEND Trials,” ERS2017



Fibrosi polmonare idiopatica, risultati di fase II promettenti per pamrevlumab

Sono diverse le molecole in sviluppo per la terapia della fibrosi polmonare idiopatica, tra queste vi è un anticorpo monoclonale denominato pamrevlumab, che agisce direttamente sulla fibrosi con un meccanismo d'azione differente rispetto alle terapie attualmente disponibili.

Il farmaco, che ha come bersaglio il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), un mediatore comune delle patologie fibrotiche, ha dimostrato di ridurre la progressione della malattia e di migliorarne le manifestazioni cliniche in uno studio di fase II i cui risultati sono stati presentati al congresso ERS di Milano.

Lo studio ha arruolato 103 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, randomizzati a ricevere infusioni endovena da 30 mg/kg di pamrevlumab o placebo, ogni tre settimane, per un periodo di 48 settimane.

L'età media dei pazienti al basale era pari a 68,3 anni, il 71,9% dei partecipanti era di sesso maschile e il 64,4% era fumatore. Il valore predetto di FVC al basale era pari a 70,3%. L'ultimo paziente è stato arruolato a giugno 2017

Solo il 10% dei pazienti trattati con il farmaco ha mostrato una riduzione del valore predetto della capacità vitale forzata (FVC, una misura della funzione polmonare) superiore al 10%, rispetto al 31,4% dei pazienti trattati con placebo.

Dopo 48 settimane di follow up, pamrevlumab ha migliorato significativamente i valori di FVC. I ricercatori hanno osservato una riduzione del 2,85% nel braccio pamrevlumab contro il 7,17% del braccio placebo. Questi risultati sono in accordo con i dati di uno studio precedente di fase II in aperto. Il trattamento ha anche migliorato significativamente il declino del volume FVC (129 ml), rispetto al placebo (308 ml).



Nello studio, pamrevlumab è risultato generalmente ben tollerato, senza particolari rischi associati alla terapia.

Al congresso ERS di Milano sono stati presentati anche i dati di uno studio preclinico in modelli murini di fibrosi polmonare idiopatica, che supportano il potenziale terapeutico del farmaco. In questo studio, i ricercatori hanno comparato l'efficacia di pamrevlumab rispetto alle terapie già disponibili per il trattamento della patologia, pirfenidone e nintedanib.

I modelli murini trattati con il solo inibitore di CTGF per un periodo di 8 settimane hanno mostrato una ridotta densità polmonare, indice di una ridotta fibrosi, rispetto agli animali trattati con gli altri due farmaci. Inoltre, la combinazione dei due medicinali già disponibili per il trattamento della malattia o dei due farmaci più l'anticorpo monoclonale sperimentale, non hanno aggiunto benefici clinici significativi rispetto al solo pamrevlumab.

Questi dati supportano quindi la conduzione di trial clinici futuri per valutare l'efficacia del farmaco in monoterapia o come terapia aggiuntiva ai trattamenti già esistenti per la fibrosi polmonare idiopatica.

“È entusiasmante vedere i risultati positivi di questo nuovo farmaco, che ha un meccanismo d'azione diverso rispetto alle terapie oggi disponibili e potrebbe offrire una nuova opzione di trattamento per i pazienti che soffrono di fibrosi polmonare idiopatica”, spiega **Luca Richeldi**, del Policlinico Gemelli di Roma.

Come agisce pamrevlumab

Pamrevlumab è 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.

Elisa Spelta

Bibliografia

PRAISE, a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial of pamrevlumab (FG-3019) in IPF patients. ERS2017

“Therapeutic pamrevlumab (FG-3019) is more effective than pirfenidone or nintedanib in a mouse radiation-induced lung fibrosis model. ERS2017

INFEZIONI POLMONARI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI (NTM)

- Amikacina liposomiale in sospensione inalatoria: incoraggianti dati preliminari di in Fase III nelle malattie polmonari sostenute da NTM
- I Terapia delle malattie polmonari sostenute da NTM: tra conferme e nuove opzioni allo studio

Amikacina liposomiale in sospensione inalatoria: incoraggianti dati preliminari di in Fase III nelle malattie polmonari sostenute da NTM

Nel corso dell'ultimo congresso, sono stati resi noti i risultati preliminari relativi ad uno studio di Fase III (CONVERT) (1) sull'impiego di amikacina liposomiale in sospensione inalatoria (LAI) in pazienti adulti affetti da malattia polmonare sostenuta da un micobatterio non tubercolare (Mycobacterium Avium Complex - MAC) refrattario alla terapia consigliata dalle linee guida.

In base ai dati disponibili, è emerso come il trattamento con LAI in aggiunta alla terapia consigliata dalle linee guida vigenti, sia stato in grado di soddisfare l'endpoint primario della sierocconversione colturale a 6 mesi, un risultato significativo sia dal punto vista clinico che statistico.

Se confermati a 12 mesi (il periodo di osservazione comunemente considerato nella cura di queste patologie sostenute dai micobatteri non tubercolari - NTM), si aprirebbe la strada ad un deciso miglioramento delle aspettative di cura dei pazienti attualmente refrattari alle opzioni farmacologiche attualmente disponibili.

Amikacina liposomiale per inalazione: da un vecchio antibiotico una nuova possibile formulazione terapeutica specifica per i pazienti con malattia polmonare da NTM

L'amikacina liposomiale per inalazione (LAI) rappresenta una nuova formulazione inalatoria in monosomministrazione giornaliera, studiata e attualmente in corso di sviluppo clinico per il trattamento di pazienti adulti con malattia polmonare sostenuta da MAC.

Rappresenta un passo in avanti rispetto alla soluzione di amikacina per la somministrazione parenterale (dotata di efficacia contro un'ampia varietà di NTM ma il cui impiego è limitato sia dalla necessità di ricorrere alla somministrazione endovena che dalla sua tossicità - renale e all'udito). A ciò si aggiungono problemi di delivery del farmaco, legati alla scarsa penetrazione all'interno dell'organismo. La tecnologia proprietaria di Insmed per la veicolazione polmonare del farmaco mediante liposomi fa sì che quando l'amikacina è inalata, raggiunge livelli sufficienti di uptake intracellulare da parte dei macrofagi polmonari infettati da NTM. Questa metodica prolunga il rilascio di amikacina a livello polmonare e minimizza i problemi da esposizione sistemica riducendo la tossicità (fig. 1).

Disegno del trial

Lo studio CONVERT è un trial randomizzato internazionale di fase III, in aperto, nel corso del quale pazienti con malattia polmonare sostenuta da MAC sono stati randomizzati al trattamento con il trattamento standard (regime multiterapico) raccomandato dalle linee guida, da solo o in associazione con LAI.

L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di soggetti che otteneva la conversione dell'esame colturale (3 espettorati negativi consecutivi raccolti mensilmente senza recidiva o ricorrenza) al Mese 6 nel braccio di trattamento con LAI rispetto a un regime multiterapia da solo.

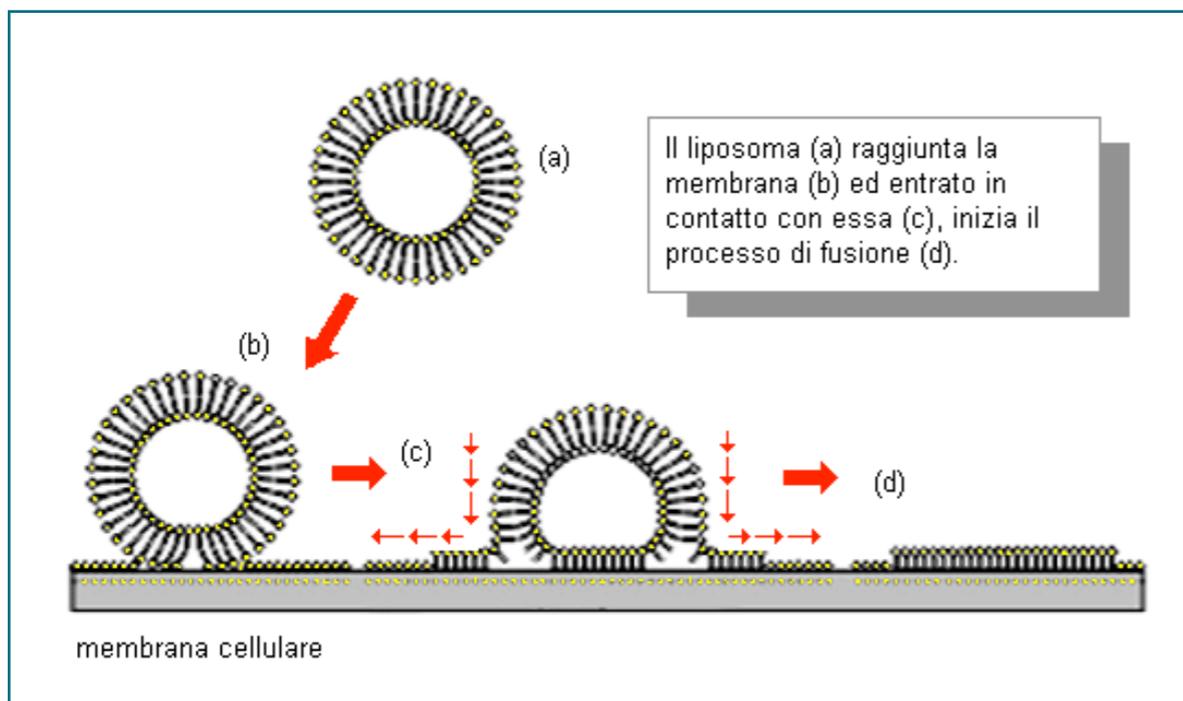


Figura 1 – Schema semplificato del processo di rilascio principio attivo contenuto nei liposomi ai macrofagi alveolari

Tra gli endpoint secondari considerati vi erano, invece, la variazione a 6 mesi della distanza percorsa al test della deambulazione e il tempo alla conversione dell'esame colturale.

I risultati resi noti al congresso si riferiscono ai primi 6 mesi di follow-up dello studio (analisi effettuata ad 8 mesi). Nel frattempo, i pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint primario di efficacia a 6 mesi sono entrati in una fase successiva del trial, della durata di 12 mesi dalla sierconversione dell'espettorato. Quelli che non hanno raggiunto l'obiettivo, invece, hanno avuto la possibilità di essere reclutati in un nuovo studio a braccio singolo, in aperto, che prevede la somministrazione di LAI, in aggiunta alla terapia standard per un periodo pari a 12 mesi.

Risultati principali

Dati di efficacia

Nello specifico, lo studio ha documentato, a 6 mesi dal trattamento, l'evidenza dell'eliminazione della malattia causata da MAC nell'escreato nel 29% dei pazienti trattati con LAI in ag-

giunta alla terapia standard, rispetto al 9% dei pazienti trattati solo con la terapia consigliata dalle linee guida ($p < 0,0001$). Il trial era stato dimensionato in maniera tale da consentire l'individuazione di un effetto del trattamento pari al 15% tra i due gruppi in studio.

Quanto alla valutazione di alcuni endpoint secondari a 6 mesi, il test della deambulazione 6MWT non ha documentato l'esistenza di differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi di trattamento. Tuttavia, una rianalisi di questi dati (per un endpoint pre-specificato) ha mostrato che nei pazienti con sierconversione colturale appartenenti ad entrambi i gruppi di trattamento era possibile osservare un miglioramento della distanza percorsa alla deambulazione rispetto a quelli nei quali non si era avuta sierconversione ($p = 0,0108$).

Considerando, inoltre, l'endpoint secondario del tempo necessario alla sierconversione colturale, è emersa anche una maggiore latenza temporale (+30%) di questo evento nei pazienti sottoposti solo a terapia raccomandata dalle LG ($p < 0,0001$).

Dati di safety

Lo studio non ha documentato differenze di incidenza di eventi avversi seri legati al trattamento tra i 2 gruppi in studio (perdita di udito, nefrotossicità, i due effetti comunemente associati all'impiego di amikacina endovena).

Il tasso complessivo di abbandono del trattamento è stato del 16,1%, con un 8,9% di eventi nel gruppo sottoposto solo a terapia standard e un 19,6% nel gruppo trattato anche con LAI.

Per quanto la percentuale di AE sia risultata più elevata nel gruppo trattato con LAI, gli AE registrati sono risultati tutti di entità lieve-moderata e tendenti a declinare a partire dal secondo mese di trattamento.

Tali risultati sono coerenti con quanto già osservato negli studi di Fase II e con altri studi clinici condotto con altri antibiotici per via inalatoria.

Le implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, il dott. **Codecasa** ha sottolineato come questi siano molto incoraggianti: “Mentre nel braccio di trattamento standard placebo, la conversione colturale al sesto mese di trattamento era solamente del 9% (un dato consolidato e, purtroppo, molto scoraggiante) nei pazienti trattati con la nuova formulazione di amikacina, in aggiunta al vecchio regime di trattamento, questo è salito al 30%”.

Non solo: “Dallo studio è stato anche documentato – continua Codecasa - un miglioramento relativo alla rapidità di sieroconversione colturale più marcato nel gruppo sottoposto a trattamento inalatorio con LAI (in aggiunta al regime politerapico standard) rispetto a quest’ultimo da solo”.

“I risultati preliminari del trial CONVERT sono promettenti – aggiunge Codecasa - proprio perché stiamo parlando di pazienti che altrimenti considereremmo incurabili o pressochè tali. Non si può negare che dare anche una chance del 30% ad un paziente di eradicare l’agente patogeno responsabile della patologia rappresenta sicuramente un grosso vantaggio. Quanto ai dati relativi al test della deambulazione, il miglioramento della distanza percorsa al test 6MWT nei pazienti andati incontro a sieroconversione colturale (in entrambi i bracci di trattamento) si traduce in un miglioramento della qualità di vita di questi pazienti”.

In attesa dei dati a 12 mesi, “...sui quali si ripongono le speranze di conferma di quanto osservato a 6 mesi – sottolinea Codecasa – in quanto il tasso di sieroconversione colturale a 12 mesi rappresenta uno dei criteri codificati che vengono utilizzati nella cura di queste malattie”, l’azienda responsabile dello sviluppo clinico della nuova formulazione di amikacina liposomiale per via



GUARDA IL VIDEO

inalatoria (LAI) ha reso nota l’intenzione di accelerare il processo di approvazione di LAI negli USA, che sarà oggetto di valutazione scientifica da parte della Divisione dei prodotti anti-infettivi.

L’ente regolatorio statunitense ha già assegnato in precedenza a questo prodotto la designazione di “breakthrough therapy” (“terapia fortemente innovativa”) (3) e lo status “fast track” (4) nonché la definizione di “prodotto qualificato per il trattamento di malattie infettive” (QIDP) sulla base del Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act (5).

Nello specifico:

- La designazione di Breakthrough Therapy ha lo scopo di accelerare lo sviluppo e la revisione di farmaci che trattano patologie gravi o potenzialmente fatali, se la terapia ha dimostrato un sostanziale miglioramento su almeno un endpoint clinicamente significativo rispetto a un’altra terapia disponibile
- La designazione Fast Track della Fda ha lo scopo di facilitare lo sviluppo e accelerare la revisione di farmaci e biologici per

trattare le condizioni gravi e colmare un bisogno medico non soddisfatto. Una volta che un farmaco riceve la designazione Fast Track, durante il processo di sviluppo e revisione viene incoraggiata una comunicazione precoce e frequente tra l'azienda e l'FDA. Ciò fa sì che le domande e le questioni siano risolte rapidamente, spesso portando ad approvazione preventiva e accesso alle terapie per i pazienti

- la Food and Drug Administration (FDA) ha lanciato nel 2012 il Generating Antibiotics Incentives Now (GAIN) Act, che offre incentivi per le aziende che investano nella ricerca e sviluppo di antibiotici

Nicola Casella

Bibliografia

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005010-31/IT>



Box - Informazioni sulle malattie polmonari sostenute da NTM

Le malattie polmonari sostenute da micobatteri non tubercolari (NTM) rappresentano delle condizioni cliniche non contagiose, a trasmissione ambientale, sostenute da altre specie micobatteriche rispetto all'agente eziologico della TBC.

I pazienti affetti da malattia polmonare sostenuta da NTM possono sperimentare una moltitudine di sintomi come febbre, perdita di peso, tosse, inappetenza, sudorazione notturna, sangue nell'espettorato e astenia. È frequente in questi pazienti la necessità di ricorrere a lunghe degenze ospedaliere per gestire la malattia.

Gli NTM vengono classificati in base al tasso di crescita

Vari sistemi di classificazione di NTM sono stati proposti nel corso degli anni, ma il sistema di classificazione attualmente

più utilizzato si basa sul tasso di crescita di questi microrganismi (crescita lenta o crescita rapida) (tab. 1).

La specie più comune individuata, in grado di causare malattie croniche polmonari, è rappresentata dal M. avium complex (MAC) (1).

Per quanto ancora impreciso, il tasso di infezioni polmonari sostenute da questi microrganismi è dato in crescita costante

Nel corso degli ultimi 30 anni, si sono accumulati dati che suggeriscono come la prevalenza di malattia polmonare sostenuta da NTM (sulla base dei dati di laboratorio abbinati alla valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente) sia in costante aumento.

Micobatteri a crescita lenta		Micobatteri a crescita rapida	
M. arupense	M. kubicae	M. abscessus	M. holsaticum sp. nov.
M. asiaticum	M. lentiflavum	M. alvei	M. fortuitum
M. avium (MAC)	M. malmoense	M. boenickei	M. mageritense
M. branderi	M. palustre	M. bolletii	M. massiliense
M. celatum	M. saskatchewanense	M. brumae	M. mucogenicum
M. chimaera	M. scrofulaceum	M. chelonae	M. peregrinum
M. florentinum	M. shimodei	M. confluentis	M. phocaicum
M. heckeshomense sp. nov.	M. simiae	M. elephantis	M. septicum
M. intermedium	M. szulgai	M. goodii	M. thermoresistibile
M. interjectum	M. terrae		
M. intracellulare	M. triplex		
M. kansasii	M. xenopi		

Tabella 1 – NTM responsabili di malattia polmonare

“Questo trend – spiega il dott. Luigi Ruffo Codecasa, responsabile del Centro di Riferimento per la TBC a Villa Marelli, Ospedale Niguarda, Milano, - è stato attribuito, almeno in parte, al miglioramento delle tecniche di coltura, insieme con una maggiore consapevolezza della malattia e con un incremento reale della prevalenza di malattia.

Tuttavia, ancora oggi, è molto difficile definire in modo accurato i dati di incidenza e di prevalenza delle infezioni polmonari sostenute da NTM, in quanto l'isolamento di questi microrganismi è condizione necessaria ma non sufficiente per indicare l'esistenza di un'infezione clinica sostenuta da un micobatterio non tubercolare”.

La diagnosi di malattia polmonare sostenuta da NTM presuppone, infatti, il soddisfacimento di criteri clinici, radiografici e microbiologici e se gli esami clinici e quelli radiografici suggeriscono la possibile presenza di malattia polmonare sostenuta da NTM, la diagnosi microbiologica è essenziale per identificare il possibile agente causativo della patologia.

A ciò si aggiunga il fatto che “...queste infezioni – continua Codecasa - si verificano spesso e volentieri in pazienti che sono portatori di altra patologia. Ciò comporta che, molto spesso, si giunga ad una diagnosi tardiva perché i sintomi alquanto aspecifici di questa malattia vengono a loro volta confusi con quelli della patologia di base (portando spesso, ed erroneamente, a non effettuare la ricerca dei micobatteri nell'espettorato).

Ciò premesso, in uno studio di durata decennale (1997-2007) è stato osservato che la prevalenza di NTM negli USA è cresciuta approssimativamente dell'8% ogni anno e che nei pazienti ultra65enni con malattia sostenuta da NTM che hanno usufruito del programma di assistenza sanitaria USA Medi-



Prof. Francesco Blasi

**Infezioni respiratorie da micobatteri non tubercolari:
il registro italiano IRENE**

GUARDA IL VIDEO

care la mortalità è cresciuta del 40% rispetto ai coetanei non affetti dalla patologia.

Negli USA si stima che il prossimo anno un numero di soggetti compreso tra 75.000 e 105.000 sarà oggetto di diagnosi di malattia sostenuta da NTM. Di questi, 40.000-50.000 verranno trattati per questa condizione causata da MAC (e 10.000-15.000 risulteranno refrattari al trattamento prescritto).

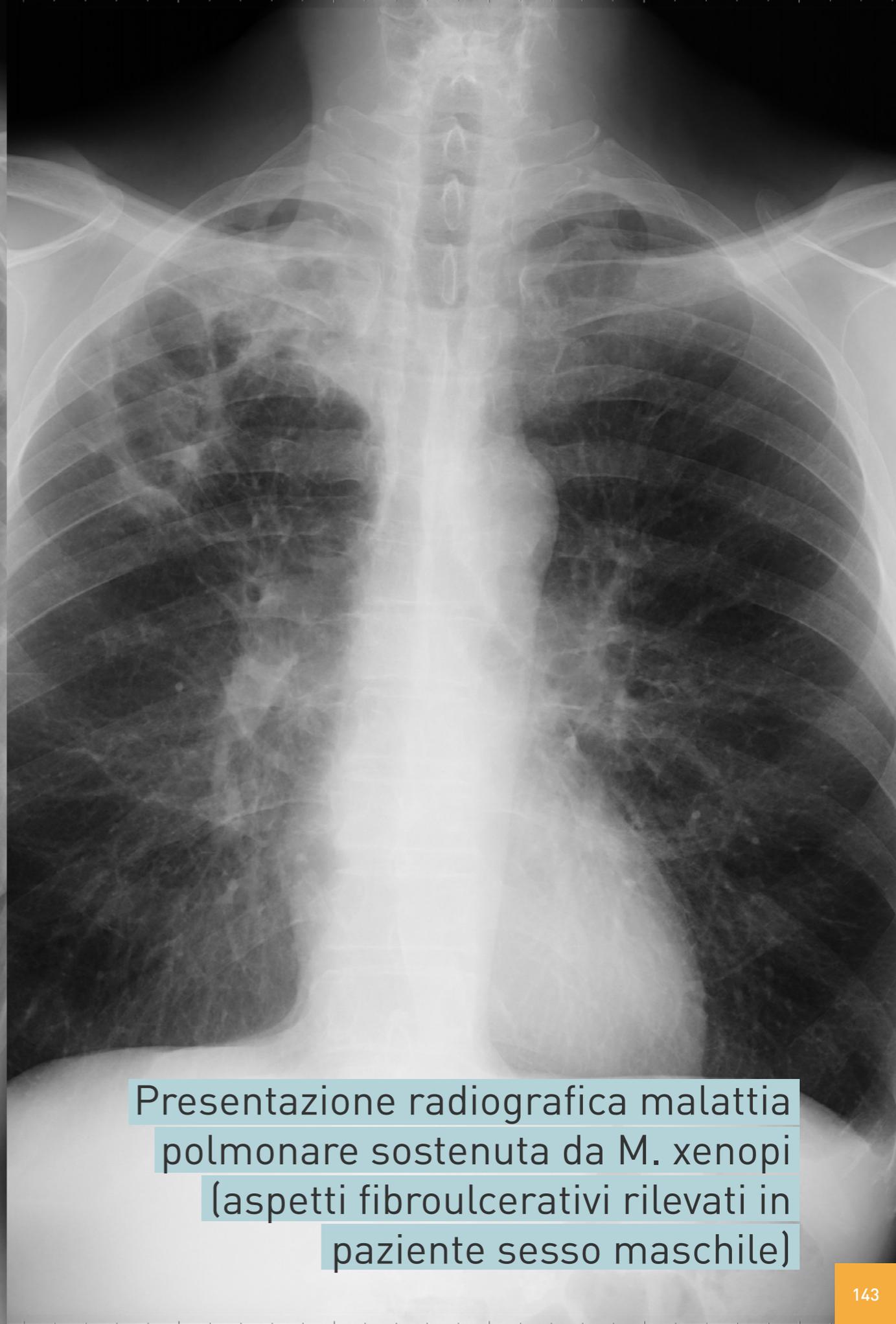
Secondo stime europee, invece, si ipotizza che il prossimo anno, in 5 paesi europei (Francia, Germania, Italia, Spagna e UK) si conteranno 14.000 pazienti con diagnosi di malattia polmonare sostenuta da NTM. Di questi, 4.400 verranno sottoposti a trattamento per la malattia e 1.400 di questi risulteranno refrattari al trattamento.

Bibliografia

nordphysicianguides.org/nontuberculous-mycobacterial-lung-disease-ntm/



Presentazione radiografica malattia polmonare sostenuta da MAC (localizzazioni fibronodulari rilevate in paziente sesso femminile)



Presentazione radiografica malattia polmonare sostenuta da M. xenopi (aspetti fibroulcerativi rilevati in paziente sesso maschile)

Terapia delle malattie polmonari sostenute da NTM: tra conferme e nuove opzioni allo studio

Come è stato ricordato in più occasioni nel corso dell'ultimo congresso ERS, le malattie polmonari sostenute da NTM rappresentano un problema emergente di portata mondiale, ed è attualmente oggetto di crescente interesse da parte della classe medica, che si trova a non padroneggiare, ancora oggi, le due leve principali del controllo di queste infezioni – diagnosi tempestiva e disponibilità di antibiotici di elevata efficacia.

Ciò si riflette nel ritardo della diagnosi e nell'adozione di regimi di trattamento a lungo termine per la maggior parte delle infezioni sostenute da NTM - di efficacia lieve-moderata e spesso associati a tossicità, con conseguente aumento dei tassi di insuccesso terapeutico, di recidive-reinfezioni, nonché della mortalità (1).

Le opzioni terapeutiche in essere per il trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM si basano ancora sulle LG congiunte ATS/IDSA del 2007

Premettendo che, allo stato attuale, non esistono farmaci specificamente indicati per la gestione delle malattie polmonari sostenute da NTM, le raccomandazioni di trattamento delle infezioni polmonari da NTM sono ancora quelle formulate nelle LG congiunte ATS/IDSA del 2007 (2).

In base a queste LG, le decisioni specifiche di trattamento varieranno in maniera considerevole a seconda dei fattori di rischio individuali del pazienti e della suscettibilità antimicrobica dei microorganismi. Il trattamento, in linea generale, dovrebbe

essere continuato per almeno 12 mesi dal riscontro di colture di escreato negative.

Tra i farmaci utilizzati vi sono formulazioni antibiotiche orali e parenterali (tab. 1). Nessuno degli antibiotici utilizzati è risultato esente da problemi di tossicità (tab. 2).

M. kansasii

Le infezioni polmonare sostenute da questo micobatterio sono trattate - con un tasso di guarigione $\geq 95\%$ - in maniera pressochè

Orale	Parenterale
Macrolidi (azitromicina, claritromicina)	Amikacina, Streptomicina
Isoniazide	Cefoxitina
Etambutolo	Tigeciclina
Rifamicine (rifampicina, rifabutina)	Carbapenemi (imipenem > meropenem)
Fluorochinoloni (moxifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina)	
Cicline (doxiciclina, minociclina)	
Sulfonammidi	
Ossazolidinoni (linezolid, tedizolid)	
Clofazimina	

Tabella 1 – Farmaci utilizzati per il trattamento delle infezioni polmonari sostenute da NTM

NTM	Farmaci	Durata	Tasso di guarigione atteso
M. kansasii	Isoniazide Etambutolo Rifampicina	>12 mesi	≥ 95%
MAC*	Macrolide (azitromicina) Etambutolo Rifampicina	>12 mesi	56%-85%
M. abscessus	Macrolide (azitromicina) Cefoxitina o imipenem (iv) Amikacina (iv o inalatoria) Altri farmaci orali?	>12 mesi	25%-50%

Tabella 2 – Outcome attesi da regimi di trattamento infezioni polmonari da NTM

*Tre volte settimana per forme nodulari (con bronchiectasie) provocate da MAC, senza escavazione

simile alla TBC: si utilizzano, infatti, isoniazide (300 mg/die), rifampicina (600 mg/die) ed etambutolo (15mg/kg/die).

MAC

Le LG raccomandano l'impiego di 3 farmaci, 3 volte la settimana o 3 volte al giorno, a seconda della severità di malattia e della presenza di malattia cavitaria (malattia polmonare tubercolosis-like). Il tasso di guarigione stimato si attesta dal 56% all'85%.

Le opzioni sono le seguenti.

- 1) malattia polmonare fibro-nodulare (con bronchiectasie) - regime di trattamento 3 volte/settimana:
 - Claritromicina (1 g) o azitromicina (500 mg)
 - Etambutolo (25 mg/kg)

- Rifampicina (600 mg) o rifabutina (300 mg)
- 2) malattia polmonare cavitaria o fibro-nodulare severa (con bronchiectasie) - regime di trattamento giornaliero:
 - Claritromicina (500-1.000 mg) o azitromicina (250 mg)
 - Etambutolo (15/mg/kg)
 - Rifampicina (600 mg) o rifabutina (150-300 mg)

Gli estensori delle LG suggeriscono l'effettuazione di test di suscettibilità ai macrolidi sugli isolati di pazienti nei quali è indicata la terapia. Il test di suscettibilità agli antibiotici è attendibile solo per i macrolidi e l'amikacina, per i quali è stata documentata l'esistenza di una correlazione tra le MIC e la risposta in vivo.

Nei pazienti con malattia severa o con isolati resistenti ai macrolidi, è possibile prendere in considerazione l'aggiunta di amikacina *iv* o di streptomina *im* (10-15 mg/kg 3x settimana) per le prime 8-12 settimane di terapia. Dovrebbero essere prese in considerazione dosi inferiori (5-8 mg/kg) nei pazienti ultracinquantenni con peso <50 kg o nei quali è estesa la durata della terapia iniettiva oltre 8-12 settimane. Infine, si può prendere in considerazione anche l'impiego di amikacina per via inalatoria.

Si raccomanda di porre attenzione a soddisfare un adeguato introito calorico e a mantenere stabile il peso corporeo, in quanto gli AE gastrointestinali, come nausea e vomito, sono di frequente riscontro in associazione con rifampicina e rifabutina. È particolarmente importante, inoltre, che nei pazienti con bronchiectasie nodulari il peso corporeo sia monitorato attentamente, data la propensione alla magrezza di questi pazienti.

NTM a crescita rapida/M. Abscessus

Il *Mycobacterium abscessus*, *M. chelonae* e *M. fortuitum* sono resistenti a isoniazide, etambutolo e rifampicina, mentre presentano suscettibilità ad altri antibiotici, quali i macrolidi, l'amikacina, la cefoxitina, imipenem, doxiciclina, le sulfonammidi e i flurochinoloni (**tab. 3**). Il tasso atteso di guarigione è molto basso, essendo compreso tra il 25% e il 50%.

	Subspecie <i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Azitromicina/Claritromicina	+ (gene erm non funzionale)	+ (gene erm non funzionale)	+ (gene erm non funzionale)
Amikacina	+	+	+
Cefoxitina	+	+	
Imipenem	+	+	+
Linezolid	+	+	+
Tigeciclina	+		+
Doxiciclina		+	+
Sulfonammidi		+	
Fluorochinoloni		+	+
Clofazimina	+		+

Tabella 3 – Regimi di trattamento antibiotico per il trattamento di NTM a crescita rapida

I test di suscettibilità dovrebbero essere eseguiti su tutti gli isolati clinicamente significativi, dal momento che i pattern di sensibilità antibiotica varieranno tra i differenti isolati.

Le sottospecie di *M. abscessus* e *M. fortuitum* contengono un gene inducibile di resistenza ai macrolidi (erm). Al fine di individuare la presenza di questa resistenza, gli isolati devono essere incubati per 14 giorni con un macrolide prima di determinarne la MIC.

Il monitoraggio della tossicità farmacologica dovrebbe essere eseguito sulla base degli AE potenziali del regime di trattamento scelto. Questo può includere il monitoraggio della funzione renale (aminoglicosidi), epatica (macrolidi), l'emocromo (cefotaxima, sulfonammidi), o il test acustico o vestibolare (aminoglicosidi e macrolidi).

Le opzioni terapeutiche in corso di studio

La ricerca farmacologica sul trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM si sta indirizzando su due direzioni:

l'ottimizzazione delle opzioni di trattamento disponibili (vedi box amikacina) e la messa a punto di farmaci in grado di avere bersagli terapeutici specifici.

Su quest'ultimo fronte, si stanno sperimentando nella TBC e, di riflesso, nelle NTM, farmaci che agiscono sulla DNA girasi, farmaci che hanno come bersaglio la biosintesi della parete cellulare (es. delamanid), farmaci che hanno come target il metabolismo (es. tigeciclina) e farmaci che hanno come target i pathways di generazione di energia (bedaquilina) [3].

Tuttavia, dai dati ad oggi disponibili, molti dei farmaci in corso di sviluppo clinico per il trattamento della TBC non mostrano alcuna attività antimicrobica contro NTM.

A tal riguardo, per fare alcuni esempi, si segnala che delamanid (Otsuka), approvato per il trattamento della TBC multi-drug-resistant (MDR-TB) nel 2012-2013, presenta, in vitro, anche una forte attività contro *M. kansasii*, mentre non è attivo su MAC. Non esistono invece, per questo farmaco, dati di efficacia in vivo.

Tigeciclina (Wyeth), invece, primo inibitore di sintesi proteica appartenente alla classe delle glicilcicline, approvato negli USA nel 2005, sembra essere molto efficace, in vitro, anche contro gli NTM, ed ha al suo attivo due trial clinici positivi su NTM a crescita rapida (uno di fase II e uno di Fase III).

Bedaquilina (Janssen), infine, ultimo farmaco indicato per il trattamento di MDR-TB, approvato dalla FDA nel 2011, pur avendo un'eccellente attività in vitro contro MAC e M. abscessus, manca di attività battericida sia in vitro che in vivo.

Riassumendo

Il sequenziamento del genoma di M. tuberculosis, avvenuto nel 1998, ha aperto la strada alla ricerca farmacologica molecolare nel campo della TBC, che si riflette nella pipeline di farmaci attualmente in uso [2].

Ancora, oggi, invece, mancano informazioni relative al sequenziamento del genoma dei vari ceppi di NTM, anche se la situazione sta rapidamente cambiando negli ultimi tempi.

Non solo: la maggior parte delle informazioni sui possibili bersagli farmacologici e la resistenza molecolare deriva, ancora una volta, da studi basati su M. tuberculosis, anche se qualche progresso nella comprensione dei meccanismi di resistenza di NTM è stato fatto.

Ne consegue che la terapia farmacologica di NTM mutua da quella della TBC, mentre la ricerca si sta focalizzando su due fronti: 1) l'ottimizzazione delle opzioni terapeutiche disponibili; 2) la messa a punto di antibiotici con meccanismi d'azione specifici per NTM.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Griffith DE et al. Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr;25(2):218-27. [Leggi](#)
2. Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416
3. Soni I et al. Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol.* 2016 Jan;65(1):1-8. [Leggi](#)



VARIE

- La nicotina delle sigarette elettroniche può ancora causare danni vascolari
- Sigarette elettroniche, utilizzo triplicato nonostante qualche dubbio sulla sicurezza

La nicotina delle sigarette elettroniche può ancora causare danni vascolari



L'esposizione alla nicotina nel vapore liberato durante l'uso delle sigarette elettroniche (E-Cigs) è stata associata a un aumento transitorio, ma potenzialmente dannoso, della rigidità arteriosa, secondo una ricerca presentata a Milano, durante il recente Congresso Internazionale ERS (European Respiratory Society).

«Lo studio ha incluso 15 giovani adulti (età media: 26 anni) senza alcun uso pregresso di sigarette elettroniche e che si sono autodichiarati 'semplici fumatori', a significare che non fumavano più di 10 sigarette al mese» ha spiegato l'autore principale, **Magnus Lundback**, dell'Istituto Karolinska di Stoccolma (Svezia).

Un confronto tra E-Cigs "vere" ed "E-Cigs" sham

I soggetti arruolati hanno usato sigarette elettroniche con nicotina per 30 minuti in un giorno dello studio e sigarette elettroniche non contenenti nicotina per la stessa durata di tempo in un altro giorno dell'esperimento in ambiente controllato.

«Nel corso dei primi 30 minuti successivi all'uso di E-Cigs contenenti nicotina è stato osservato un aumento di tre volte della rigidità arteriosa, così come aumenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Questi effetti non sono stati osservati dopo la sessione di inalazione di vapore delle sigarette prive di nicotina» ha riferito Lundback.

Questi primi risultati possono avere importanti implicazioni circa l'uso di sigarette elettroniche ai fini della cessazione del fumo, ha notato l'autore. Inoltre, ha dichiarato, è il primo studio clinico che collega l'esposizione alla sigaretta elettronica all'irrigidimento arterioso negli esseri umani.

«Anche se lo studio è stato di ridotte dimensioni e i risultati dovrebbero essere considerati preliminari, sollevano preoccupazioni circa i possibili rischi cardiovascolari associati all'uso delle E-Cigs» ha commentato Lundback.

«Ci sono migliaia di tossine nelle sigarette convenzionali e il pensiero prevalente è stato che fossero loro, e non la nicotina, responsabili di questi effetti cardiovascolari» ha proseguito. «Tuttavia questo studio suggerisce che potrebbe non essere così. È possibile cioè che un'esposizione continua e ripetuta alle sigarette elettroniche sia in grado di alterare cronicamente la rigidità vascolare e aumentare il rischio di eventi cardiovascolari futuri».

Aumento di rigidità arteriosa, pressione sistolica e frequenza cardiaca

Se pure gli effetti su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e rigidità arteriosa osservati nello studio non sono durati più di 30 minuti, questi sono apparsi simili agli effetti temporanei sulla rigidità arteriosa osservati nei fumatori di sigarette convenzionali.

Lundback ha sottolineato inoltre che l'esposizione cronica - sia attiva sia passiva - al fumo di sigarette convenzionali è un fattore noto di aumento costante nel tempo della rigidità arteriosa.

Il suo gruppo ha rilevato misure di pressione arteriosa, rigidità arteriosa e di parametri cardiaci in tre punti temporali durante ogni sessione di uso di sigarette elettroniche (sia con sia senza nicotina): durante i primi 30 minuti dopo l'esposizione e a distanza di 2 e 4 ore dal termine della stessa.

Poiché l'esposizione alle sigarette elettroniche senza nicotina non è risultata associata a un aumento di questi fattori di rischio cardiovascolare, il loro incremento immediato è molto verosimilmente d'attribuirsi alla nicotina, ha dichiarato Lundback.

«I nostri risultati rimarkano la necessità di mantenere un atteggiamento critico e prudente nei confronti delle sigarette elettroniche, specialmente tra gli operatori sanitari» ha osservato.

Lundback ha aggiunto che gli sforzi per legittimare le sigarette elettroniche come potenziali alternative alle terapie di sostituzione della nicotina (NRT) già disponibili possono esporre i fumatori che vogliono smettere a rischi inutili.

«Questi NRT funzionano bene» ha detto, aggiungendo che i rischi a lungo termine delle sigarette elettroniche non sono noti. «Dobbiamo quindi essere molto cauti nel promuovere questi prodotti per la cessazione del fumo».

Il parere di Francesco Blasi, presidente ERS

Francesco Blasi, docente di Pneumologia dell'Università degli Studi di Milano e presidente dell'ERS, ha commentato la ricerca di Lundback convenendo che, proprio in quanto gli effetti a lungo termine dell'utilizzo delle e-Cigs contenenti nicotina non sono note, promuovere il loro impiego per la cessazione del fumo è problematico.

L'aspetto critico, ha spiegato Blasi, «è che non abbiamo avuto studi clinici randomizzati sufficientemente ampi per capire l'efficacia e la sicurezza di questi prodotti per questo uso mentre gli studi di minori dimensioni hanno mostrato risultati disomogenei».

Giorgio Ottone

Bibliografia:

Lundback M, et al. Acute effects of active e-cigarettes inhalation on arterial stiffness. *European Respiratory Society (ERS) International Congress 2017: Abstract OA1979. Milan, September 2017.*

Sigarette elettroniche, utilizzo triplicato nonostante qualche dubbio sulla sicurezza

Tra il 2012 e il 2014 l'uso di sigarette elettroniche è triplicato probabilmente perché utilizzate come strumento per smettere di fumare le sigarette convenzionali. È quanto emerge da un grosso sondaggio effettuato in Europa e i cui risultati sono stati presentati all'ultimo congresso della European Respiratory Society. Al contempo questa indagine mostra che negli stessi anni è diminuito l'uso di terapie classiche per smettere di fumare. Durante l'ERS 2017 sono stati presentati altri studi che confermano questo trend in aumento e che evidenziano come all'interno delle e-cigarette ci siano, al di là della nicotina, sostanze nocive a livello respiratorio e che quindi violano normative europee in merito.

La percentuale dei fumatori che usano la terapia convenzionale di sostituzione della nicotina (NRT) per smettere di fumare è diminuita dal 14,6% al 12,2% dal 2012 al 2014, secondo un'indagine effettuata su più di 10.000 europei.

Allo stesso tempo, i tentativi di cessazione del fumo coinvolgenti un professionista sanitario o cliniche specializzate sulla cessazione del fumo sono diminuiti dal 6,7% al 5,0%, secondo quanto rilevato dagli intervistati.

Lo sperimentare le sigarette elettroniche a fini di smettere di fumare è aumentato notevolmente, nel 2014 veniva segnalato dall'11% dei fumatori, contro il 3,7% del 2012, ha dichiarato Constantine Vardavas, professore presso l'Università di Creta, in Grecia.

Secondo Vardavas il basso tasso di coinvolgimento professionale nel settore sanitario è una "preoccupazione significativa".

Vardavas è stato uno dei numerosi ricercatori a presentare studi che esaminano l'uso e la sicurezza della sigaretta elettronica al Congresso Internazionale dell'ERS.

In uno studio separato, Vardavas e colleghi hanno analizzato, nello studio EUREST-PLUS study, 122 liquidi di sigarette elettroniche comunemente venduti in Europa (9 Paesi europei), trovando che tutti i prodotti tranne uno di essi avevano almeno una sostanza classificata dalle Nazioni Unite, sulla base del "Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals" (GHS classification), come un potenziale rischio per la salute.

Circa il 25% dei campioni conteneva ciclopentanolo e il 9% conteneva un ionone. Entrambe sono state classificate come sostanze chimiche che possono causare sintomi di allergia o asma o difficoltà respiratorie se inalate. Il mentolo era presente nel 43% dei campioni e la vanillina etilica era presente nel 16,5%. Entrambi gli additivi sono classificati come "in grado di provocare irritazioni respiratorie", ha osservato Vardavas.

Una recente direttiva della Commissione europea sulle sigarette elettroniche ha rilevato che "a eccezione della nicotina, i liquidi-contenenti nicotina devono contenere solo ingredienti che non costituiscono un rischio per la salute umana nella forma calda e non riscaldata".

Secondo gli autori i risultati ottenuti violano questa norma, considerati tutti gli irritanti dosati. Inoltre, gli stessi ricercatori, evidenziano come sia importante che gli utenti siano a conoscenza che le sigarette elettroniche possono contenere irritanti respiratori.

Questi risultati sono stati rafforzati da una terza presentazione, che segnalava dati derivanti da un'indagine su più di 30.000 adulti selezionati in modo casuale in Svezia (due studi, OLIN su 6,519 partecipanti e WSAS su 23,753 soggetti).

L'uso della e-cigarette era più comune tra gli uomini che tra le donne, 2,2 vs. 1,8% ($p < 0,016$), mentre il fumo convenzionale era più comune tra le donne 12,8%. vs. 11,8, $p < 0.014$.

In un'analisi di regressione logistica multipla, l'uso della sigaretta elettronica era correlato al sesso maschile (OR=1,4 95%CI 1,1-1,6), età più giovane (cioè 20-29 anni OR=2,8 95%CI 2,0-4,0), livello d'istruzione inferiore (OR=2,0 95%CI 1,5-2,6), ex fumatori (OR=2,4 95%CI 1,7-3,2) e fumatori correnti (OR=18,1 95%CI 14,2-23,1).

Questi risultati mostrano come gli utilizzatori di sigarette elettroniche hanno maggiori probabilità di essere attuali fumatori di sigarette convenzionali rispetto a chi già fumava in precedenza o a chi non ha mai fumato.

Circa il 10% degli intervistati ha affermato di aver fumato solo le sigarette convenzionali, mentre lo 0,6% ha dichiarato di aver utilizzato solo sigarette elettroniche e l'1,2% ha detto di aver usato entrambe le sigarette.

L'uso di sigarette elettroniche è stato più comune tra chi aveva appena iniziato a fumare sigarette, con circa il 10% che dichiarava l'uso in quel momento delle sigarette elettroniche. Solo l'1% degli ex fumatori e lo 0,6% dei non fumatori intervistati hanno riferito l'uso corrente di sigarette elettroniche.

Non sorprende che i fumatori di sigarette e i fumatori sia di sigarette convenzionali che elettroniche avessero la probabilità più alta di riferire sintomi respiratori, inclusi tosse persistenti, tosse produttiva e affanno.



Poco più del 25% dei non fumatori ha riportato di aver avuto sintomi respiratori, rispetto al 34% degli utenti di soli sigarette elettroniche, al 46% dei fumatori convenzionali e al 56% dei consumatori dei due tipi di sigarette.

La scienziata comportamentale Linnea Hedman dell'Università svedese di Umea, che ha presentato i risultati, ha dichiarato che i dati sul fumo e su chi fumava entrambi i tipi di sigarette potrebbero essere interpretati in diversi modi.

"Potrebbe essere che queste persone utilizzano le sigarette elettroniche quando sono in luoghi come bar e ristoranti dove non possono fumare sigarette convenzionali, oppure stanno usando le sigarette elettroniche nella speranza di smettere di fumare" ha precisato Hedman.

In una conferenza stampa all'interno del congresso, Hedman ha dichiarato che i risultati del suo team di ricerca e altri suggeriscono che mentre le sigarette elettroniche sono sempre più promosse per la cessazione del fumo, molti fumatori attuali potrebbero invece usarle per comodità.

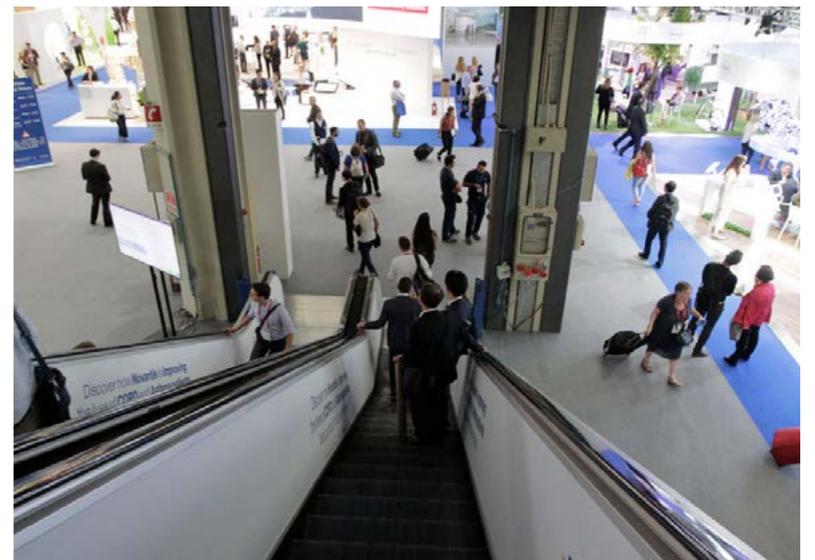
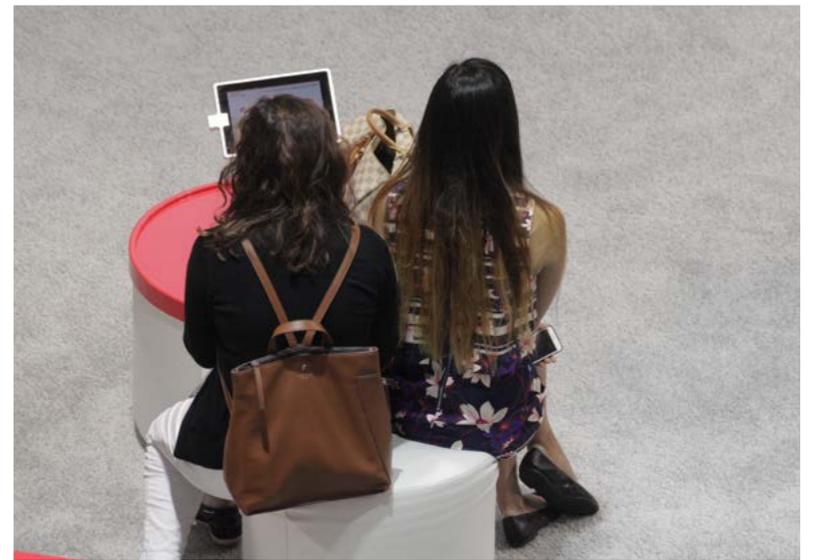
Ha aggiunto che i dati appena riportati sull'uso della sigaretta elettronica non riguardano l'impatto a lungo termine di un maggiore utilizzo di sigarette elettroniche.

La domanda che ancora rimane senza risposta è se le sigarette elettroniche aumenteranno in futuro i problemi e gli oneri generati dalle malattie respiratorie oppure contribuiranno alla cessazione del fumo. Secondo la Hedman solo gli studi futuri, che seguiranno nel tempo questo gruppo di individui, saranno in grado di rispondere a questa domanda.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Hedman L, et al. and Vardavas C et al. ERS 2017, Abstracts # PA1217, OA1978, PA4485. European Respiratory Society International Congress 2017



Dove la scienza può arrivare.





**Anche con oltre 130 anni di esperienza, restiamo molto curiosi.
Per il benessere delle generazioni future.**

Boehringer Ingelheim è sempre rimasta fedele al suo carattere di azienda indipendente e di proprietà familiare, che oggi opera con 145 affiliate.

Siamo un'azienda guidata dalla ricerca e il nostro successo è determinato dalla costante introduzione di farmaci innovativi.

Con più di 47.500 collaboratori nel mondo e oltre 130 anni di esperienza, ci dedichiamo al miglioramento delle prospettive di una vita più sana.

www.boehringer-ingelheim.it



***Migliorare la qualità della vita umana
per consentire alle persone di essere
più attive di stare meglio di vivere
più a lungo***

www.gsk.it





MENARINI

group

Il Gruppo Menarini ha oltre 16.700 dipendenti, un fatturato che supera i 3.46 miliardi di Euro, 6 centri di Ricerca e sviluppo e 15 stabilimenti produttivi in Italia e all'estero, dove sono prodotte e distribuite nei cinque continenti oltre 570 milioni di confezioni l'anno.

Con la sua produzione farmaceutica Menarini contribuisce, in modo continuo e con standard di qualità elevatissimi, alla salute dei pazienti di tutto il mondo.

MENARINI NEL MONDO

Albania
Algeria
Angola
Antille Curaçao
Arabia Saudita
Argentina
Armenia
Australia
Austria
Azerbaigian
Bahrein
Belgio
Benin
Bielorussia
Bosnia e Erzegovina
Brasile
Bulgaria
Burkina Faso
Camerun
Cile
Cina
Cipro
Colombia

Congo
Corea del Sud
Costa d'Avorio
Costa Rica
Croazia
Danimarca
Ecuador
Egitto
El Salvador
Emirati Arabi Uniti
Estonia
Etiopia
Filippine
Finlandia
Francia
Gabon
Gambia
Georgia
Germania
Ghana
Giordania
Grecia
Guatemala

Guinea
Honduras
Hong Kong
India
Indonesia
Iraq
Irlanda
Italia
Kazakistan
Kenia
Kirghizistan
Kosovo
Kuwait
Lettonia
Libano
Liberia
Libia
Lituania
Lussemburgo
Macedonia
Malesia
Malta
Marocco

Messico
Moldavia
Mongolia
Montenegro
Nicaragua
Niger
Nigeria
Norvegia
Nuova Zelanda
Oman
Paesi Bassi
Pakistan
Panama
Perù
Polonia
Portogallo
Qatar
Regno Unito
Repubblica Ceca
Repubblica Dominicana
Repubblica Slovacca
Romania
Russia

Senegal
Serbia
Sierra Leone
Singapore
Siria
Slovenia
Somalia
Spagna
Sri Lanka
Stati Uniti d'America
Sud Africa
Sudan
Svezia
Svizzera
Tagikistan
Tailandia
Taiwan
Tanzania
Togo
Tunisia
Turchia



Ogni giorno
aiutiamo le persone
a sentirsi meglio.

TEVA

Tra le prime aziende al mondo nel settore farmaceutico, Teva è da sempre impegnata nel rendere accessibili terapie di alta qualità attraverso lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di farmaci equivalenti, innovativi, specialistici, di automedicazione e principi attivi.

www.tevaitalia.it

ERS



INTERNATIONAL CONGRESS 2018

PARIS France, 15-19 September

See you in Paris



ARS CONGRESS

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 COLLABORATO ALLO SPECIALE ERS 2017



Nicola Casella



Luisa Frevola



Giorgio Ottone



Elisa Spelta



Emilia Vaccaro



Manuella Walker

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT