

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS

Parigi, 15-19 settembre 2018

PDF INTERATTIVO



**92 PAGINE
15 INTERVISTE
26 ARTICOLI**



Introduzione

Dal primo pianto appena nati all'ultimo respiro i nostri polmoni svolgono qualcosa di importante che va al di là della funzione puramente meccanica, rappresentando il principale collegamento alla vita. Numerosi sono i nemici dei polmoni considerando che sono più di 40 le patologie respiratorie più grandi, quelle che possono seriamente danneggiare la salute di bambini e adulti.

La ERS, European Respiratory Society, ha come obiettivo la difesa della salute dei polmoni e ogni anno organizza un congresso in cui vengono raccontate le principali novità dalla ricerca clinica e di base.

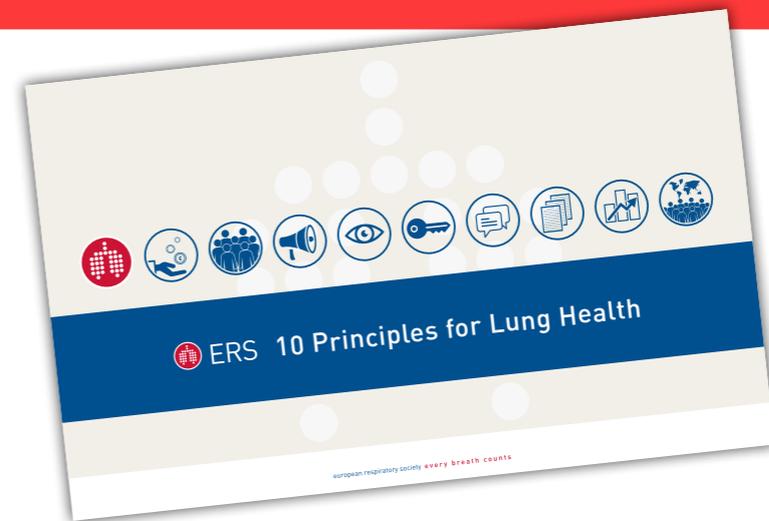
Quest'anno sono stati numerosi gli argomenti trattati nella 28^a edizione svoltasi a Parigi dal 15 al 19 settembre; si è parlato di linee guida diagnostiche e terapeutiche, combinazioni di farmaci sempre più efficaci per asma e BPCO e che consentono un uso inferiore dei corticosteroidi, anticorpi monoclonali efficaci e sicuri, novità sui farmaci per la fibrosi polmonare idiopatica e consigli per la salute respiratoria di tutti, bambini e anziani.

Abbiamo cercato di racchiudere in questo pdf le principali novità del congresso ERS 2018 integrandole con interviste ad esperti presenti al congresso.

L'ERS quest'anno ha lanciato anche una call to action volta a migliorare la salute respiratoria invitando tutti gli stakeholders tra cui politici, pazienti, aziende etc a considerare l'importanza di ogni singolo respiro e a mettere in pratica i 10 Principi per la Salute Respiratoria che sono stati distribuiti in formato cartaceo durante il congresso e sono scaricabili online al link cliccabile qui a destra.



 **GUARDA IL VIDEO**



SCARICA
i 10 Principi per la
Salute Respiratoria

Documento di 35 pagine



Come ha precisato il prof. Alberto Migliori: “L’ERS con questo documento identifica 10 azioni semplici per migliorare la salute respiratoria che comprendono delle cose fondamentalmente di buon senso come fare moto, mangiare bene, respirare aria pura. Questi semplici principi sono accompagnati da elementi più tecnici che invitano ad aumentare la sorveglianza delle malattie con l’obiettivo di avere dati migliori ma anche far conoscere che le malattie respiratorie sono responsabili di una buona fetta di mortalità e morbidità”.

Emilia Vaccaro



INTERNATIONAL CONGRESS 2018

PARIS France, 15-19 September

WELCOME

Asma, novità dagli anticorpi monoclonali

Asma severo eosinofilico, benralizumab efficace e sicuro anche nel lungo periodo

Asma grave eosinofilo, mepolizumab si conferma sicuro ed efficace a lungo termine nello studio COSMEX

Asma grave eosinofilo, benefici di reslizumab confermati nella 'real life'

Asma lieve, riacutizzazioni gravi con steroide/ β 2-agonista long-acting al bisogno come terapia steroidea continuativa

Asmatici a maggior rischio di obesità

Asma severo eosinofilico, benralizumab efficace e sicuro anche nel lungo periodo

Nei pazienti con asma grave eosinofilico non controllato, il trattamento aggiuntivo con benralizumab si è dimostrato efficace e sicuro a lungo termine. Nel 74% dei soggetti trattati in modo continuativo non ha comportato nessuna esacerbazione nel secondo anno di trattamento e la tollerabilità è stata coerente con quella degli studi precedenti. Sono i risultati dello studio di estensione di fase III BORA, presentati al congresso internazionale della *European Respiratory Society* (ERS) che si è tenuto a Parigi.

«È uno studio importante, se teniamo conto della necessità di avere dei dati a lungo termine di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici, e sicuramente anche di benralizumab che, almeno in Italia, sta arrivando sul mercato e certamente rappresenterà un'importante opportunità terapeutica per i pazienti con asma severo eosinofilico» ha sottolineato **Andrea Matucci** dell'ospedale Careggi di Firenze.

«Il messaggio di efficacia che emerge dallo studio riguarda anche la capacità di ridurre o azzerare la dose di steroidi orali che questi pazienti assumono a dosaggi elevati, spesso in cronico o comunque con cicli ripetuti» ha continuato. «I pazienti che possono beneficiare di questa terapia sono quelli con asma severo eosinofilico, la forma più diffusa, che fanno uso di steroidi, hanno esacerbazioni e che non raggiungono un controllo della malattia nonostante l'impiego di terapie massimali secondo le linee guida internazionali».



Dott. Andrea Matucci

Asma severo, efficacia e sicurezza a lungo termine di benralizumab. I dati dallo studio BORA

 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio BORA

BORA è uno dei sei trial di fase III del programma WINDWARD per benralizumab nell'asma grave, che include anche gli studi SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BISE e GREGALE. BORA è un trial di estensione di fase III randomizzato, a doppio cieco, in parallelo, per i pazienti con asma grave eosinofilico che hanno completato uno dei tre trial principali, SIROCCO, CALIMA o ZONDA.

L'analisi attuale include i risultati di 1.926 pazienti dai due studi controllati verso placebo, SIROCCO (48 settimane) e CALIMA (56 settimane). I pazienti hanno continuato per ulteriori 56 settimane il trattamento aggiuntivo con benralizumab 30 mg sottocute ogni 4 settimane (Q4W) o 8 settimane (Q8W, prime tre dosi ogni 4 settimane) oppure, quelli che in precedenza avevano ricevuto

il placebo, sono stati nuovamente randomizzati 1:1 per essere trattati con benralizumab Q4W o Q8W.

Le analisi aggiuntive del trial BORA, tra cui il trattamento fino a 108 settimane negli adolescenti, saranno disponibili nella seconda metà del 2019.

Migliore funzionalità polmonare e controllo dell'asma

Nello studio BORA, benralizumab somministrato per 56 ulteriori settimane ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile a quello osservato in SIROCCO e CALIMA, senza che si sia verificato alcun aumento della frequenza di eventi avversi gravi, confermando quindi nel corso del secondo anno di trattamento i risultati già ottenuti. I pazienti che erano stati trattati con placebo negli studi precedenti e che successivamente hanno ricevuto benralizumab in BORA, hanno mostrato esiti coerenti con quelli osservati nei pazienti trattati con il farmaco.

Il 74% dei pazienti con una conta degli eosinofili nel sangue di almeno 300 cellule/ μ L (la popolazione dell'endpoint primario di efficacia) e che aveva ricevuto in modo continuativo benralizumab ogni otto settimane, inizialmente nel corso degli studi SIROCCO o CALIMA e successivamente in BORA, non ha presentato alcuna esacerbazione nell'anno di trattamento e ha mantenuto i miglioramenti della funzionalità polmonare e nel controllo dell'asma.

«I risultati dello studio BORA sono estremamente incoraggianti per i pazienti affetti da asma grave eosinofilo e per il loro bisogno di ricevere un trattamento che dimostri un'efficacia sostenuta nel tempo, per controllare la propria condizione clinica con un buon profilo di sicurezza anche nel lungo periodo», ha commentato Matucci. «Tali dati confermano ulteriormente l'ef-



ficacia e il profilo di sicurezza del benralizumab, già largamente dimostrato negli studi registrativi precedentemente pubblicati».

I miglioramenti complessivi nella funzione polmonare, nel controllo dell'asma e i punteggi di qualità della vita legati all'asma e alle condizioni generali di salute sono stati confermati nei pazienti trattati in modo continuativo e i risultati sono migliorati nei pazienti che avevano ricevuto il placebo nei precedenti studi. È inoltre stata mantenuta una riduzione quasi completa degli eosinofili.

Meno riacutizzazioni e migliore qualità della vita

La percentuale complessiva annua di esacerbazioni nei pazienti con conta eosinofila nel sangue uguale o maggiore a 300 cellule/ μ L che hanno assunto benralizumab in modo continuativo ogni 8 settimane era coerente con quanto riscontrato negli studi precedenti (0,46 in BORA; 0,65 e 0,66 rispettivamente in SIROCCO e CALIMA).

«Benralizumab ha mostrato nei trial di fase III di essere altamente efficace nel più che dimezzare gli eventi acuti importanti

in questi pazienti con asma grave, cioè le riacutizzazioni severe», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Pierluigi Paggiaro**, dell'Università di Pisa. «C'è una stretta associazione tra il numero di riacutizzazioni e la cattiva qualità della vita, come anche c'è relazione con il declino progressivo della funzione polmonare, quindi dimezzare gli episodi di riacutizzazione vuol dire veramente avere un impatto sulla qualità della vita estremamente elevato».

Buona sicurezza nel lungo periodo

Anche gli outcome di sicurezza in BORA sono stati coerenti con quelli di SIROCCO e CALIMA, con meno del 3% dei pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. In tutti e tre gli studi, più dei due terzi dei pazienti ha avuto effetti avversi, come reazioni al sito di iniezione e ipersensibilità.



«Nello studio BORA viene prolungato a due anni il trattamento, quindi ci dà la possibilità innanzitutto di confermare l'elevata efficacia del farmaco, ma quando parliamo dei farmaci biologici un altro dei concetti fondamentali che i clinici vogliono sicuramente conoscere è relativo alla sicurezza di impiego, e questi dati sono assolutamente confortanti», ha sottolineato Matucci.

«Le persone sono preoccupate nel somministrare un anticorpo monoclonale per un lungo periodo di tempo, per via della possibilità di infezioni, in particolare malattie parassitarie, quindi penso che l'aspetto della sicurezza di benralizumab sia stato molto rassicurante», ha detto l'autore dello studio William Busse, dell'Università del Wisconsin-Madison. «Circa il 75% dei pazienti trattati ogni 8 settimane non ha avuto esacerbazioni durante il secondo anno di trattamento».

Un meccanismo d'azione diverso

«Uno dei motivi di maggior interesse sulla molecola riguarda la capacità, a differenza di altri biologici che agiscono sull'interleuchina-5 (IL-5) circolante - il più importante fattore di differenziazione degli eosinofili - di riconoscere e legare la catena D del recettore della IL-5», ha spiegato Matucci. «L'interazione induce l'apoptosi degli eosinofili, cioè la morte cellulare programmata, quindi rappresenta per così dire una strategia diretta nei confronti di queste cellule e da questo ne deriva sicuramente l'efficacia clinica».

Gli eosinofili sono un tipo di globuli bianchi facenti parte del sistema immunitario, presenti in quantità elevate in circa la metà dei pazienti con asma grave. Alti livelli di eosinofili incidono sull'infiammazione e sull'ipersensibilità delle vie aeree, con un peggioramento della gravità e dei sintomi dell'asma, una riduzione della funzionalità polmonare e un aumento del rischio di esacerbazioni.



Prof. Pierluigi Paggiaro

Asma severo, nuovi dati sull'anticorpo monoclonale benralizumab

GUARDA IL VIDEO

«Benralizumab agisce anche su un'altra popolazione cellulare importante, le "innate lymphoid cells di tipo 2", una importante sorgente di IL-5, quindi ha un meccanismo di azione complesso, pleiotropico» ha aggiunto Matucci.

Il farmaco è disponibile come iniezione sottocutanea a dose fissa, in una siringa preriempita da somministrare una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e poi una volta ogni 8 settimane. È attualmente in studio anche per la poliposi nasale grave.

Asma grave non controllato

L'asma colpisce circa 339 milioni di persone in tutto il mondo. Fino al 10% dei casi di asma sono gravi, con esacerbazioni incontrollate nonostante l'utilizzo di alte dosi di farmaci antiasmatici standard e possono richiedere l'utilizzo cronico di corticosteroidi orali (OCS).

L'asma grave non controllato è una forma debilitante e potenzialmente fatale della malattia, per la quale i pazienti subiscono

frequenti esacerbazioni e presentano notevoli limitazioni della funzionalità polmonare e della qualità della vita. Presenta inoltre un rischio di mortalità più elevato rispetto all'asma grave in generale.

Può portare a una dipendenza dagli OCS, con un'esposizione sistemica che può causare effetti avversi gravi nel breve e nel lungo periodo, tra i quali aumento di peso, diabete, osteoporosi, glaucoma, ansietà, depressione, malattie cardiovascolari e immunodepressione. Comporta anche un onere fisico e socio-economico significativo e, nonostante riguardi solo il 10% della popolazione asmatica, rappresenta il 50% dei costi associati all'asma.

Le caratteristiche cliniche associate al fenotipo eosinofilo che possono fungere da marcatori per una maggiore efficacia della terapia mirata nell'asma grave includono: conta eosinofila basale elevata, un alto numero di pregresse esacerbazioni, l'utilizzo cronico di OCS e una storia di poliposi nasale.

Davide Cavaleri

Bibliografia

O'Byrne P et al. Late Breaking Abstract - Risk of a severe exacerbation following higher reliever use: post-hoc analysis of SYGMA 1 in mild asthma. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2018: Abstract OA1680.



Box – Asma eosinofilo non controllato, l'efficacia di benralizumab varia in funzione della diversa età alla diagnosi

In pazienti con asma eosinofilo non controllato a insorgenza sia precoce che tardiva benralizumab si è dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni e la funzione polmonare, in particolar modo nei pazienti con una età alla diagnosi più elevata.

L'analisi post-hoc ha riguardato i dati raggruppati degli studi di fase III SIROCCO (48 settimane) e CALIMA (56 settimane) su pazienti con età 12-75 anni, una storia di almeno due esacerbazioni, terapia con ICS/LABA ad alto dosaggio e conta eosinofila al basale ≥ 300 cellule/ μ L).

Meno esacerbazioni e migliore funzione polmonare

Un totale di 1.537 pazienti è stato diviso in tre gruppi numericamente simili in base all'età alla diagnosi, minore di 18 anni (precoce), tra 18 e 40 anni (adulta) e oltre i 40 anni (avanzata), con simile conta eosinofila al basale.

Sono state valutate la percentuale di esacerbazione e la FEV₁ pre-dose con benralizumab 30 mg SC Q4W o Q8W (prime tre dosi Q4W) o placebo per 48 o 56 settimane.

Rispetto al placebo, benralizumab Q8W ha ridotto le esacerbazioni annuali del 21%, 50% e 50%, e migliorato la FEV₁ di 3 mL, 251 mL e 152 mL rispettivamente nei tre gruppi.

Nei pazienti con una storia di almeno 3 esacerbazioni, quest'ultime si sono ridotte rispettivamente del 42%, 53% e 70%, con relativi miglioramenti della FEV₁ di 182 mL, 419 mL e 179 mL. I risultati erano simili per Q4W.

Miglioramenti maggiori nell'insorgenza tardiva

Nel complesso i miglioramenti nelle riacutizzazione e nella funzionalità polmonare sono stati osservati a tutte le età di insorgenza della malattia, ma sono stati più marcati nei pazienti con età più avanzata alla diagnosi e esacerbazioni più frequenti.

Gli autori concludono che «le differenze di efficacia di benralizumab nei diversi sottogruppi di età alla diagnosi suggeriscono un'importanza differenziale del ruolo dell'infiammazione eosinofila nell'asma. Questi risultati possono aiutare a guidare le decisioni sull'uso di benralizumab nei pazienti in rapporto ai valori basali di fattori come l'età alla diagnosi, la storia di esacerbazione e la conta eosinofila ematica».

Davide Cavaleri

Bibliografia

Sally Wenzel S et al. Benralizumab Efficacy in Patients with Uncontrolled Eosinophilic Asthma by Age at Diagnosis. Poster presented at the European Respiratory Society (ERS) 28th International Congress, September 15-19, 2018, Paris, France

Asma grave eosinofilo, mepolizumab si conferma sicuro ed efficace a lungo termine nello studio COSMEX

L'anticorpo monoclonale anti-IL-5 mepolizumab è sicuro ed efficace anche a lungo termine, per almeno 4 anni e mezzo, come trattamento per l'asma grave eosinofilo, anche nei casi più gravi. A confermarlo sono i risultati dello studio di fase IIIb COSMEX, appena presentati nella sessione dedicata ai late breaking abstracts all'ultimo congresso della *European Respiratory Society* (ERS), a Parigi.

“Il miglioramento del controllo dell'asma e la riduzione degli eosinofili nel sangue si sono mantenuti nel tempo, per tutta la durata del trattamento con mepolizumab” ha detto **Frank Albers**, Global Medical Affairs Lead di GlaxoSmithKline (l'azienda che ha sviluppato il farmaco), presentando i dati al convegno.

Inoltre, ha aggiunto il ricercatore, “il trattamento prolungato con mepolizumab si è associato a una riduzione delle riacutizzazioni e dell'uso quotidiano di corticosteroidi orali”.

Sul fronte della sicurezza, ha riferito Albers, il profilo dell'anticorpo è apparso simile a quello osservato in altri studi e non sono emerse nuove problematiche nei pazienti con la forma più severa della malattia.

I presupposti dello studio COSMEX

L'asma grave eosinofilo è un fenotipo clinicamente riconosciuto di asma grave caratterizzato da riacutizzazioni ricorrenti, scar-

so controllo della malattia e infiammazione eosinofila. La proliferazione, maturazione e attivazione degli eosinofili sono controllate dalla citochina interleuchina 5 (IL-5), che è il bersaglio di mepolizumab.

Studi precedenti controllati verso placebo hanno evidenziato che il trattamento con questo anticorpo permette di ridurre in modo consistente le riacutizzazioni e il consumo di steroidi orali, oltre a migliorare nettamente il controllo della malattia.

Tuttavia, ha spiegato Albers, finora c'erano pochi dati sull'efficacia di mepolizumab nei pazienti più compromessi, quelli con asma gravemente invalidante o potenzialmente fatale.



Per superare questa lacuna, i ricercatori hanno progettato lo studio COSMEX, con l'obiettivo di valutare la sicurezza a lungo termine e la durata della risposta al farmaco nei pazienti con la forma più severa di asma grave eosinofilo, che avevano mostrato di ottenere un miglioramento del controllo della malattia grazie al trattamento con mepolizumab.

Il disegno dello studio

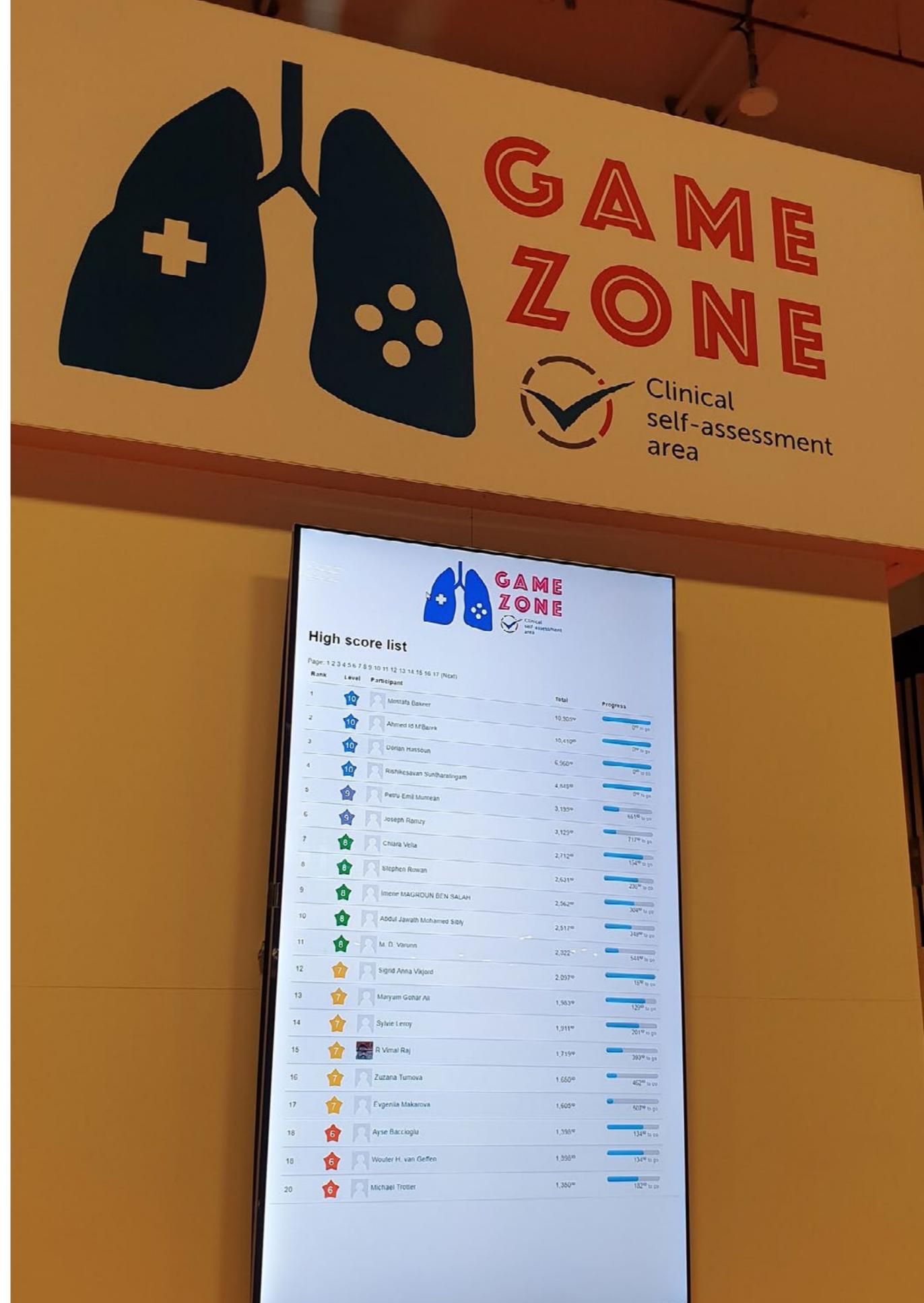
COSMEX è uno studio in aperto, a singolo braccio e a lungo termine, che rappresenta un'estensione degli studi di fase III COSMOS, MENSA e SIRIUS.

In aggiunta al trattamento ricevuto in questi tre studi, i partecipanti sono stati trattati con mepolizumab 100 mg per via sottocutanea per un massimo di ulteriori 172 settimane, in aggiunta alla terapia standard.

I pazienti arruolati avevano completato la visita di uscita dello studio COSMOS e avevano una forma particolarmente severa della malattia, nonostante fossero stati trattati negli 8 mesi precedenti con corticosteroidi inalatori.

“Abbiamo arruolato i pazienti più gravi” ha detto Albers. “Soggetti che prima di partecipare agli studi di fase III erano stati intubati almeno una volta, avevano avuto almeno un ricovero o avevano avuto non meno di tre riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti”.

Inoltre, i partecipanti assumevano una dose di steroidi ≥ 10 mg al momento della randomizzazione e prima degli studi di fase III avevano una $FEV_1\% \leq 50\%$ del valore teorico, un punteggio dell'Asthma Control Questionnaire a 5-item (ACQ-5) ≥ 3 o un punteggio del St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ≥ 60 , ma avevano mostrato una riduzione sia delle riacutizzazioni sia del consumo di steroidi grazie a mepolizumab negli studi precedenti.





Gli endpoint primari dello studio erano la frequenza degli eventi avversi, degli eventi avversi gravi e degli eventi avversi di particolare interesse, e il tasso annuale di riacutizzazioni, mentre tra gli endpoint secondari vi erano il numero di abbandoni dello studio dovuti ad eventi avversi o alla mancanza di efficacia, il punteggio dell'ACQ-5, il FEV₁ e il consumo di corticosteroidi orali.

Sicurezza confermata nel lungo periodo

In totale sono entrati nel trial 339 pazienti. L'età media del campione era di 53 anni, il 53% era di sesso femminile e l'84% di razza bianca. Inoltre, il punteggio medio dell'ACQ-5 era pari a 1,6, il FEV₁ pre-broncodilatatore pari al 63,8% del valore teorico e la conta degli eosinofili pari a 80 cellule/ μ l.

Complessivamente, ha riferito Albers, il 93% dei pazienti ha manifestato eventi avversi e il 15% eventi avversi ritenuti correlati al trattamento da parte degli sperimentatori; i più comuni sono stati rinofaringite (42%), asma (23%), bronchite (19%), infezioni del tratto respiratorio superiore (19%), sinusite (18%) e cefalea (17%).

Il 25% dei pazienti ha manifestato eventi avversi severi durante il trattamento, un'incidenza definita "abbastanza bassa" da Al-

bers, e sono stati segnalati due decessi, nessuno dei quali considerato legato a mepolizumab.

"Gli eventi avversi di particolare interesse hanno avuto un'incidenza simile a quella riportata nei precedenti studi a lungo termine su mepolizumab e, nel complesso, bassa" ha detto l'autore.

Controllo della malattia, riduzione delle esacerbazioni e del consumo di steroidi mantenuti nel tempo

In merito all'efficacia, Albers ha mostrato i dati relativi alla variazione rispetto al basale del punteggio dell'ACQ-5 nel gruppo di 254 pazienti che hanno continuato il trattamento durante lo studio e negli 85 che lo hanno interrotto. I grafici mostrano che nel primo gruppo il punteggio è addirittura migliorato nel tempo, indice di un miglioramento del controllo della malattia associato al trattamento prolungato con mepolizumab, mentre nel secondo è peggiorato.

Risultati analoghi si sono ottenuti sia per la riduzione della conta degli eosinofili sia per la variazione del valore del FEV₁ pre-broncodilatatore.

Albers ha poi spiegato che il trattamento prolungato con mepolizumab ha portato a una riduzione sostenuta del tasso di riacutizzazioni in diversi studi e che tale riduzione si è mantenuta anche durante lo studio COSMEX.

Infatti, il tasso annuo di esacerbazioni prima di iniziare il trattamento con mepolizumab nello studio MENSA era pari a 5,02 e al termine del trial, dopo 32 settimane di trattamento, era sceso a 0,85 (3,67 nel gruppo di controllo, trattato con placebo). Al termine del successivo studio COSMOS (un trial di 52 settimane estensione dello studio MENSA) era pari a 1,05 e al termine dello studio COSMEX era pari a 0,98.

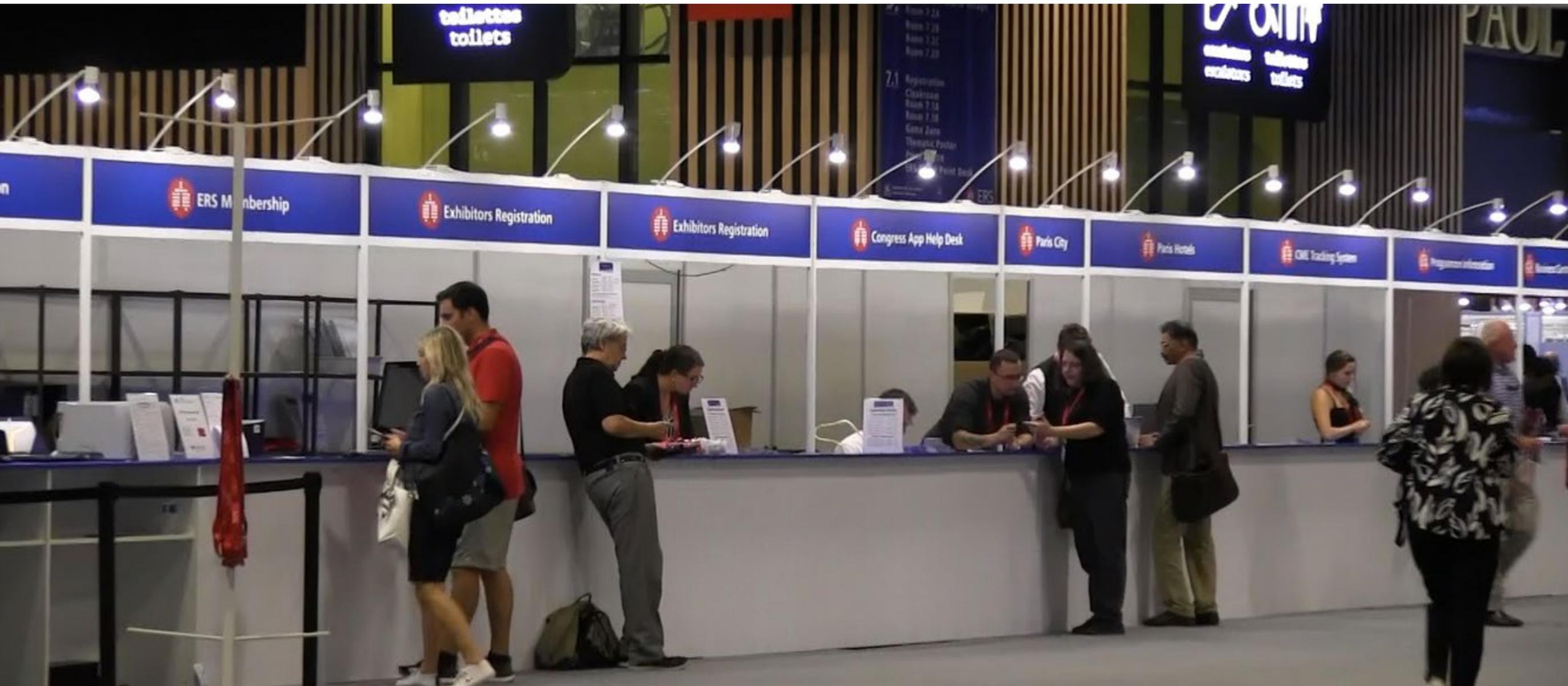
Analogamente, la riduzione sostenuta del consumo giornaliero di corticosteroidi orali ottenuta grazie al trattamento prolungato con mepolizumab negli studi SIRIUS e COSMOS si osservata anche nello studio COSMEX, con un ulteriore miglioramento di questo parametro. All'inizio dello studio SIRIUS, infatti, la dose mediana giornaliera di steroidi era pari a 11,3 mg, alla fine del trial è risultata pari a 2,3 mg, alla fine del successivo studio COSMOS pari a 2,4 mg e alla fine dello studio COSMEX era scesa ancora, a 1,3 mg.

“Presi nel loro insieme, questi risultati dello studio COSMEX confermano la stabilità e il mantenimento nel tempo della risposta a mepolizumab osservata negli studi precedenti, per almeno 4,5 anni, e supportano l'uso di mepolizumab come opzione terapeutica a lungo termine per i pazienti con asma grave eosinofilo” ha concluso Albers.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Albers, et al. Long-term safety & durability of mepolizumab in life-threatening/seriously debilitating severe eosinophilic asthma (SEA): COSMEX. ERS 2018; abstract OA3566.



Asma grave eosinofilo, benefici di reslizumab confermati nella 'real life'

L'anticorpo monoclonale anti-IL-5 reslizumab è un trattamento efficace e ben tollerato per i pazienti con asma grave eosinofilo, anche nella pratica clinica quotidiana e non solo nel setting ideale degli studi clinici. Lo dimostrano i dati uno studio 'real life' austriaco presentato fra i late breaking abstract al congresso annuale della *European Respiratory Society* (ERS), terminato da poco a Parigi.

In questo studio, la maggior parte dei pazienti con asma grave eosinofilo ha tratto beneficio dal trattamento con reslizumab, come dimostrato soprattutto dal miglioramento del controllo della malattia e dalla riduzione e persino dalla cessazione del consumo di steroidi sistemici.

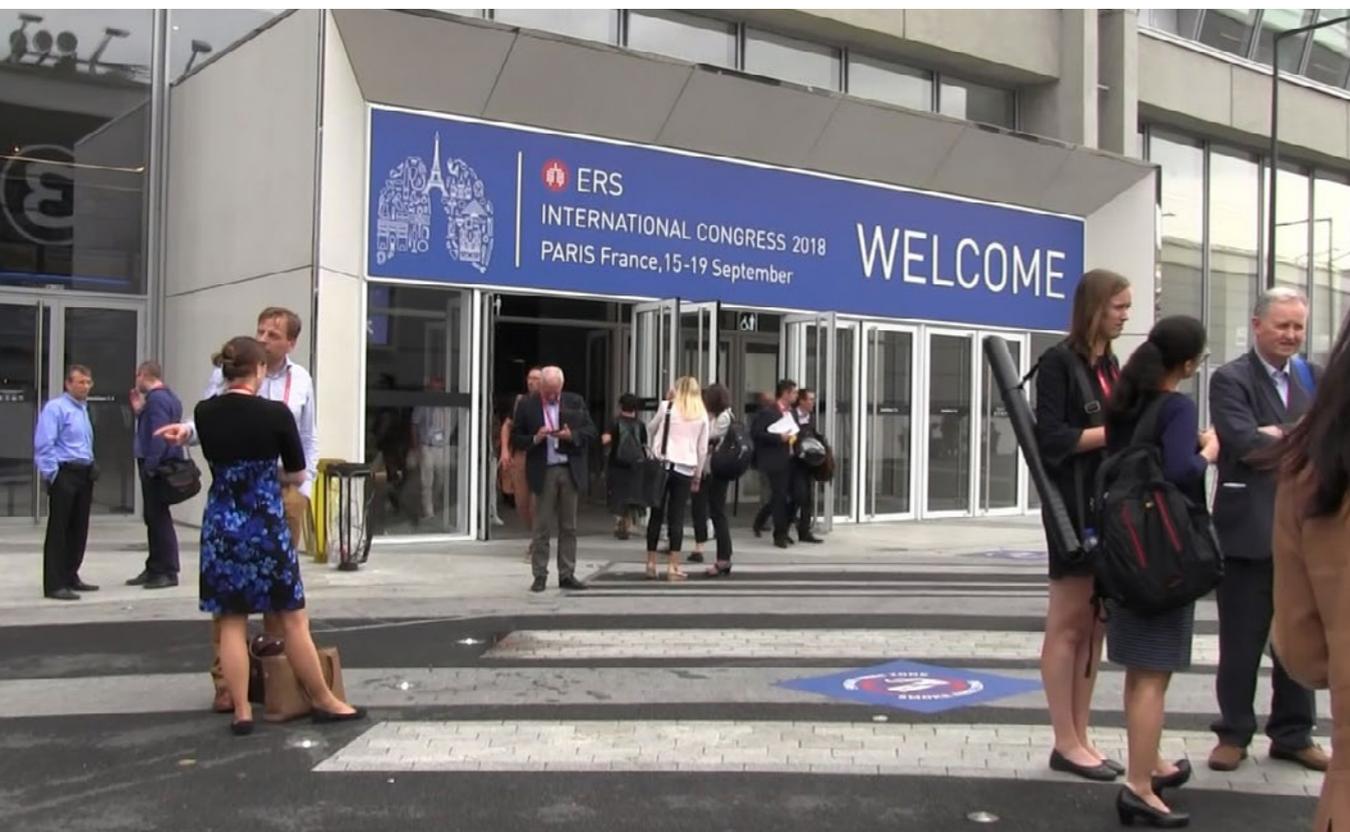
L'asma eosinofilo è un fenotipo asmatico distinto caratterizzato da un numero elevato di eosinofili, coinvolti nei processi di infiammazione, fibrosi e trombosi.

L'interleuchina 5 (IL-5) svolge un ruolo fondamentale nella proliferazione, differenziazione, sopravvivenza, migrazione e attivazione degli eosinofili.

Reslizumab, che è un anticorpo diretto proprio contro l'IL-5, ha dimostrato di ridurre efficacemente i tassi di riacutizzazione e migliorare la funzionalità polmonare e la qualità della vita in studi clinici di fase III in doppio cieco e controllati con placebo. Tuttavia, è noto che i pazienti arruolati in questi trial sono selezionati sulla base di criteri molto rigidi, che difficilmente riflettono la realtà, inoltre ci sono ancora pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia di questo farmaco nella pratica clinica.

Studio prospettico 'real life'

Per valutare l'effetto di reslizumab in pazienti con asma eosinofilo grave in un setting di vita reale, un gruppo di ricercatori coordinato da **Katharina Marth**, del Karl Lansteiner Institute for Experimental and Clinical Pneumology, dell'Heitzing Hospital di Vienna, ha effettuato uno studio prospettico arruolando presso l'ambulatorio pneumologico del centro 29 pazienti al di sopra dei 18 anni, che sono stati trattati con infusioni di reslizumab secondo le istruzioni del produttore (ogni 4 settimane), in aggiunta alla terapia standard.





I partecipanti avevano un asma eosinofilo grave non controllato con una terapia inalatoria in accordo con le linee guida GINA e con steroidi orali utilizzati sia a intermittenza sia come terapia di mantenimento; inoltre, avevano una conta degli eosinofili pari a 300 cellule/ μ l.

L'età media del campione era di 53,8 anni (range: 27-78) e i pazienti erano malati in media da 17,1 anni.

Gli autori hanno valutato all'inizio del trattamento e poi dopo 12 settimane e 32 settimane la funzionalità polmonare (FEV_1), gli eosinofili sierici, l'ossido nitrico esalato, il consumo di steroidi e il controllo dell'asma, mediante l'Asthma Control Test (ACT).

In totale, 23 pazienti sono stati classificati come responder al trattamento, mentre sei non hanno risposto e hanno quindi interrotto il trattamento.

Migliorano FEV_1 , uso di steroidi e controllo dell'asma, calano gli eosinofili

Dopo 12 settimane di trattamento con l'anticorpo, la Marth e i colleghi hanno riscontrato un miglioramento significativo della funzionalità polmonare, con un aumento medio rispetto al valore basale del FEV_1 di 150 ml (incluso nell'analisi anche i pazienti non responder). Dopo 32 settimane, nei pazienti responder l'aumento medio del FEV_1 è risultato di 270 ml.

Reslizumab ha mostrato di offrire anche un beneficio consistente in termini di risparmio di steroidi. “Abbiamo osservato una riduzione significativa dell'uso di steroidi orali come terapia di mantenimento dopo tre infusioni di anticorpo” ha spiegato l'autrice.

I pazienti che assumevano dosi elevate (più di 20 mg) di equivalenti di prednisolone si sono dimezzati (da 8, al basale, a 4, dopo 12 settimane), mentre quelli che non avevano bisogno di un mantenimento con steroidi sono aumentati, passando da 8 a 11.

Inoltre, il trattamento con reslizumab ha migliorato nettamente in modo significativo il controllo dell'asma. “All'inizio, quasi due terzi dei pazienti avevano un controllo molto scarso della malattia, ma dopo 12 settimane in 16 di essi abbiamo osservato un controllo molto buono dell'asma” ha affermato la Marth.

L'anticorpo, come previsto, ha portato anche a una riduzione forte e significativa rispetto al valore basale degli eosinofili sierici sia dopo 12 sia dopo 32 settimane di trattamento.

Effetti collaterali lievi

“Gli effetti collaterali sono stati per lo più lievi e non hanno causato abbandoni del trattamento” ha riferito la pneumologa. I più comuni sono stati le infezioni del tratto respiratorio superiore (29 in 16 pazienti), i dolori muscolo-scheletrici (13 in 8 pazienti), i sintomi intestinali come la diarrea (10 in 7 pazienti) e le vertigini (9 in 4 pazienti).

“Pe riassumere” ha detto la Marth “possiamo dire che in pazienti con asma eosinofilo grave il trattamento con reslizumab nella 'real life' è sicuro e ci ha permesso di ottenere un miglioramento significativo della funzionalità polmonare e della conta degli eosinofili, e altamente significativo del controllo dell'asma, nonostante una riduzione significativa degli steroidi orali come mantenimento, già dopo tre infusioni”.

“Questi risultati supportano l'uso di reslizumab nei pazienti con asma eosinofilo grave che non sono adeguatamente controllati con il miglior standard disponibile; tuttavia, penso che nella pratica clinica occorra una procedura o un marker diagnostico validato per decidere se continuare o interrompere la terapia” ha concluso l'autrice.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K. Marth, et al. Patients with severe eosinophilic asthma benefit from the treatment with Anti-IL-5 Reslizumab – a real life study from Austria. ERS 2018; abstract OA3568.



Asma lieve, riacutizzazioni gravi con steroide/ β 2-agonista long-acting al bisogno come terapia steroidea continuativa

Il trattamento dell'asma lieve con la sola terapia inalatoria steroide/ β 2-agonista a lunga durata d'azione (budesonide/formoterolo) al bisogno è sovrapponibile, in termini di rischio di riacutizzazioni gravi, al trattamento di fondo con steroide più β 2-agonista a breve durata d'azione al bisogno (budesonide + terbutalina) e comporta un rischio inferiore rispetto alla sola terbutalina al bisogno. Sono gli esiti di un'analisi post-hoc dello studio SYGMA 1, presentati al congresso internazionale della *European Respiratory Society* (ERS) a Parigi.

Inoltre, con la sola combinazione budesonide/formoterolo al bisogno, una percentuale più bassa di pazienti ha fatto un elevato ricorso alla terapia inalatoria reliever (farmaci utilizzati per la risoluzione dei sintomi di bronco-ostruzione) rispetto a terbutalina al bisogno con/senza budesonide di fondo.

Un risultato importante data la scarsa aderenza dei pazienti alla terapia steroidea di base e la tendenza a limitarsi all'impiego del solo trattamento sintomatico al bisogno con β 2-agonisti.

Alla base un problema di aderenza terapeutica

«Secondo le linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) la terapia dell'asma lieve nella maggior parte dei pazienti dovrebbe prevedere l'assunzione di uno steroide da solo come terapia di fondo, con l'impiego di un farmaco β 2-agonista soltanto al bisogno», ha evidenziato **Fabiano Di Marco** dell'unità di Pneumo-



 **GUARDA IL VIDEO**

logia dell'Ospedale San Paolo di Milano, intervistato da PharmaStar.

«Questa in realtà è una visione piuttosto complicata da gestire nella pratica clinica perché i pazienti non hanno una grande aderenza alla terapia. Nell'asma lieve noi consigliamo una terapia di fondo, soprattutto con uno steroide da solo che però, non fornendo un beneficio clinico immediato, viene spesso interrotto dalla maggior parte dei pazienti che finiscono per utilizzare soltanto il β 2-agonista al bisogno»

«Questo tipo di approccio, soprattutto quando la malattia non è molto lieve, può comportare dei problemi. In primo luogo perché non viene utilizzato lo steroide, che di fatto è il farmaco che controlla la malattia, inoltre si rischia un eccesso di utilizzo di $\beta 2$ -agonista short acting, sul cui impiego ad alte dosi alcuni dati mostrano un effetto di per sé addirittura proinfiammatorio».

Il programma clinico SYGMA

I trial SYGMA sono stati disegnati per valutare l'efficacia di budesonide/formoterolo in formulazione polvere secca nel dispositivo Turbohaler assunto solamente al bisogno come sollievo dell'infiammazione in confronto alle altre terapie standard attuali per l'asma lieve, ossia:

- un $\beta 2$ -agonista a breve durata d'azione (short-acting $\beta 2$ -agonist, SABA), anch'esso assunto al bisogno, per il sollievo dei sintomi
- un corticosteroide inalatorio (inhaled corticosteroid o ICS), utilizzato come terapia di mantenimento con l'assunzione di budesonide due volte al giorno in combinazione con il SABA assunto al bisogno.

Entrambi i trial SYGMA hanno evidenziato risultati positivi in termini di efficacia, sia per gli endpoint primari che per i principali endpoint secondari.

In tal senso budesonide/formoterolo assunto al bisogno:

- ha dimostrato un miglior controllo dei sintomi di asma (34% vs. 31,1%), come evidenziato dalle settimane di asma ben controllate registrate elettronicamente (electronically recorded well-controlled asthma weeks, eWCAW), e una riduzione del 64% di riacutizzazioni rispetto al SABA assunto al bisogno.
- non è stato inferiore alla terapia di mantenimento con budesonide assunto due volte al giorno in combinazione con SABA al bisogno nel ridurre il rischio di riacutizzazioni gravi (0,11 vs. 0,12) 1. Questo risultato si è ottenuto utilizzando solo il



- 25% della dose di budesonide del gruppo di mantenimento.
- non ha raggiunto la non inferiorità rispetto a budesonide preso due volte al giorno più SABA nella misurazione del eWCAW

«In definitiva lo scopo di questi due studi era capire se una terapia ICS/LABA (long-acting $\beta 2$ -agonist) al bisogno, in questo caso formoterolo/budesonide, che ha questa indicazione, potesse in qualche modo dare beneficio al paziente senza aumentare il rischio di riacutizzazioni gravi, che rappresenta il problema principale in questo tipo di pazienti» ha detto Di Marco.

L'analisi attuale

In un'analisi post-hoc dello studio SYGMA 1 è stato esaminato il rischio a breve termine di grave esacerbazione con l'uso un farmaco reliever, confrontando la combinazione budesonide/formoterolo (BUD/FORM) al bisogno con terbutalina al bisogno con o senza budesonide (BUD) come terapia di fondo.

In totale 3.836 pazienti con asma lieve sono stati randomizzati a ricevere placebo due volte al giorno (bid) + terbutalina 0,5 mg al bisogno, placebo bid + BUD/FORM 200 μ g/6 μ g al bisogno o terapia con BUD 200 μ g bid + terbutalina al bisogno. È stata



confrontata la percentuale di pazienti che ha inalato un reliever per un numero di giorni >2 , >4 , >6 o >8 , che hanno avuto una riacutizzazione nei successivi 21 giorni.

Poche riacutizzazioni con sola terapia inalatoria al bisogno

La proporzione di pazienti con un alto impiego di reliever inalatorio (>4 , >6 o >8 giorni) è risultata inferiore con BUD/FORM al bisogno rispetto a terbutalina al bisogno \pm BUD, con un rischio di grave esacerbazione nei 21 giorni successivi inferiore rispetto a terbutalina al bisogno. La sicurezza di BUD/FORM al bisogno era coerente in tutti i gruppi che ne hanno fatto uso, senza nuovi riscontri di sicurezza.

Quindi, concludono gli autori dello studio «nell'asma lieve, la terapia antinfiammatoria reliever con BUD/FORM al bisogno riduce il numero di giorni con un più alto uso di farmaco reliever (>4 inalazioni) e riduce le riacutizzazioni nei successivi 21 giorni rispetto a terbutalina al bisogno».

«Se un paziente è estremamente diligente e utilizza la budesonide tutti i giorni ha un rischio di riacutizzazioni gravi molto basso e avrà pochi sintomi» ha spiegato Di Marco. «Se invece abbiamo dei dubbi sull'aderenza dei pazienti, un problema non soltanto nell'asma ma in tutte le malattie croniche, e decidiamo di dare una terapia formoterolo/budesonide da utilizzare solo al bisogno, secondo questi risultati abbiamo una sorta di paracadute, dato che non esponiamo il paziente al rischio di riacutizzazioni gravi».

«Rispetto all'utilizzo continuativo della budesonide avrò qualche sintomo in più ma il paziente in questo caso, invece che prevenire i sintomi, li tratterà una volta che si sono manifestati, ma l'obiettivo principale di prevenire le riacutizzazioni non sarà un problema» ha aggiunto.

Risultati che possono riflettere la pratica clinica

Di solito i trial randomizzati e controllati come questo hanno una bassa validità esterna allo studio, perché coinvolgono pazienti selezionati e istruiti, quindi creano un contesto diverso dalla real life. Molto spesso quindi i risultati che ottengono, anche se significativi, non sono semplici da replicare nelle reali situazioni cliniche.

«Nel caso degli studi SYGMA è esattamente il contrario; abbiamo dei risultati che verosimilmente sono sottostimati perché, dato che i due bracci sono da un lato i pazienti con budesonide tutti i giorni e dall'altro quelli che si trattano solo quando ne hanno bisogno, sono convinto che nella real life il paziente farà la terapia al bisogno esattamente come nello studio clinico», ha precisato Di Marco.

«Come sono convinto che sarà difficile trovare nella real life dei pazienti che invece facciano una terapia con lo steroide da solo tutti i giorni, quindi verosimilmente i benefici dimostrati da questi studi, o meglio i mancati rischi, nella pratica clinica saranno in realtà maggiori di quelli che abbiamo trovato negli studi clinici randomizzati controllati» ha concluso.

Daide Cavaleri

Bibliografia

O'Byrne P et al. Late Breaking Abstract - Risk of a severe exacerbation following higher reliever use: post-hoc analysis of SYGMA 1 in mild asthma. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2018: Abstract OA1680.

[Leggi](#)



Asmatici a maggior rischio di obesità

L'asma accresce il rischio di diventare obesi, specialmente se inizia nell'età adulta o se l'asma non è accompagnato da allergie. È quanto emerge da una nuova ricerca, presentata al Congresso Internazionale della *European Respiratory Society International Congress*. Si aggiunge così un tassello nella conoscenza di questa complessa associazione, indicativo della necessità di approfondire, in futuro, gli studi su queste due crescenti sfide per la salute internazionale. A oggi infatti era nota solo una correlazione in senso inverso.

"Sappiamo già" spiega **Subhabrata Moitra**, research fellow della European Respiratory Society presso l'ISGlobal - l'Istituto di Barcellona per la salute globale, Spagna, nel presentare la ricerca "che l'obesità può essere un fattore scatenante dell'asma, magari attraverso un cambiamento fisiologico, metabolico o infiammatorio. Finora sono state condotte pochissime ricerche per stabilire se sia vero il contrario. In questo studio, abbiamo un numero persone sufficientemente elevato e le abbiamo seguite abbastanza a lungo per osservare il rapporto tra queste due condizioni".

Nella ricerca, che fa parte della European Community Respiratory Health Survey, sono state arruolate oltre 8.600 persone, provenienti da 12 paesi, che all'inizio della ricerca non erano obese (avevano tutte un indice di massa corporea inferiore a 30 kg/m²).

I partecipanti sono stati considerati asmatici se hanno riferito di avere avuto un attacco d'asma o di essere stati svegliati da una improvvisa mancanza di respiro nei 12 mesi precedenti, o se in cura farmacologica per questa patologia.

L'arruolamento è iniziato negli anni '90, e i partecipanti sono stati monitorati dopo dieci e dopo 20 anni. I ricercatori hanno esaminato il rapporto tra l'aver l'asma all'inizio dello studio e la probabilità di essere obesi dieci anni dopo. Hanno anche studiato persone che avevano sviluppato l'asma dopo dieci anni di studio e il loro rischio di obesità a 20 anni. Sono stati presi anche in considerazione altri fattori di rischio, tra cui età, sesso, paese e attività fisica.

I ricercatori hanno scoperto che il 10,2% delle persone con asma all'inizio dello studio era diventato obeso dieci anni dopo. Tale percentuale, tra le persone non asmatiche, era ridotta al 7,7%. L'aumento del rischio di obesità è risultato superiore nei soggetti la cui asma è iniziata in età adulta e si è mostrato perfino maggiore nelle persone che avevano l'asma ma non soffrivano di allergie.

"I nostri risultati suggeriscono che il rapporto tra le due condizioni è più complicato di quanto ci siamo resi conto in precedenza. È importante che facciamo di più per separare questo aspetto. Per esempio, non sappiamo perché avere l'asma aumenti il rischio di sviluppare l'obesità o se diversi trattamenti per l'asma abbiano effetti su questo rischio" commenta Moitra.

"Con i farmaci giusti, molte persone affette da asma ottengono un buon controllo dei sintomi. Tuttavia, non esiste una cura per l'asma e ci sono ancora molte cose che non conosciamo sulle sue cause e i suoi effetti sul resto del corpo" conclude Guy Brusselle, Università di Gand, Belgio, Presidente del Consiglio scientifico della European Respiratory Society Science Council, a commento dello studio. "Questa ricerca è un passo importan-



te per aiutarci a districare il rapporto tra obesità e asma, ma solleva anche nuove domande sul perché le due problematiche siano collegate e su cosa si può fare per aiutare i pazienti".

Paola Gregori

Bibliografia

Abstract no: 0A297, "Effetto dell'asma sullo sviluppo dell'obesità tra gli adulti: Results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)", S. Moitra et al; Asthma in children and adults: long-term aspects, ore 9:30 CEST, domenica 16 settembre, sala 7.3M, Paris Expo Porte de Versailles.

BPCO, associazioni di farmaci sempre più efficaci anche contro le riacutizzazioni di malattia

BPCO, terapia tripla ICS/LAMA/LABA batte terapie duplici nei casi moderati-severi, indipendentemente da storia esacerbazione

BPCO, con la triplice terapia FF/UMEC/VI riduzione delle riacutizzazioni correlata alla conta basale degli eosinofili

BPCO moderata-grave, budesonide aggiunta a formoterolo migliora la progressione della malattia

BPCO, combinazioni LABA/LAMA meglio di ICS/LABA sulla funzione polmonare e sul rischio di esacerbazione acuta

BPCO, un anno di piena salute in più con indacaterolo/glicopirronio rispetto a salmeterolo/fluticasone

BPCO, tripla terapia ICS/LABA/LAMA batte la combinazione LABA/LAMA a prescindere dal tipo di terapia usata per le riacutizzazioni

Denervazione polmonare mirata, un aiuto in caso di BPCO in trattamento attivo

BPCO, anche nella real life tiotropio/olodaterolo Respimat migliora l'attività fisica e le condizioni generali dei pazienti

BPCO, terapia tripla ICS/LAMA/LABA batte terapie duplici nei casi moderati-severi, indipendentemente da storia esacerbazione

Sono stati presentati a Parigi, in occasione del congresso annuale ERS, e contemporaneamente pubblicati sulla rivista **Lancet Respiratory Medicine**, i risultati del trial di fase 3 KRONOS. Lo studio ha documentato l'esistenza di un vantaggio derivante dalla somministrazione della terapia tripla a base di steroide inalatore (ICS), antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) e agonista beta a lunga durata d'azione (LABA) - budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate 320/14.4/9.6µg mediante tecnologia di delivery brevettata tramite inalatore pre-dosato e pressurizzato (BGF MDI) - rispetto alle terapie di combinazione duplici attualmente utilizzate in pazienti affetti da BPCO di grado moderato-molto severo.

I risultati di questo studio sono molto interessanti perché suggeriscono che la terapia tripla con BGF MDI potrebbe essere più efficace nel migliorare la funzione polmonare e ridurre il rischio di esacerbazione di malattia rispetto alla terapia duplice LAMA/LABA nella maggior parte dei pazienti con BPCO, indipendentemente o meno da una storia pregressa di esacerbazione.

Razionale dello studio: perché aggiungere ICS alla terapia duplice

Come è noto, i LAMA e i LABA, somministrati sia da soli che in combinazione, giocano un ruolo importante nella terapia di mantenimento della BPCO a tutti gli stadi di severità di malattia (2). La terapia tripla, basata sulla doppia broncodilatazione

LAMA/LABA e l'aggiunta di un ICS, viene oggi raccomandata solo come opzione di trattamento nei pazienti con rischio elevato di esacerbazione di malattia, che continuano a sperimentare i sintomi e le riacutizzazioni di BPCO mentre sono in terapia duplice con LAMA/LABA o ICS/LABA (2).

Ciò premesso, a dispetto di quanto raccomandato nelle linee guida, evidenze provenienti dalla pratica clinica reale (real world) suggeriscono che gli ICS sono normalmente prescritti nei pazienti a rischio elevato o ridotto di esacerbazioni, spesso come terapia tripla basata su una combinazione fissa di ICS e LABA/LAMA (3).





Per quanto l'aggiunta di un ICS ad un LABA si sia ripetutamente mostrata in grado di migliorare le limitazioni del flusso d'aria respiratorio, la qualità della vita e il tasso di esacerbazioni rispetto alla monoterapia con LABA, restano ancora oggi senza risposta le domande relative all'impiego a lungo termine degli ICS nella BPCO, soprattutto in ragione di alcune questioni legate alla safety, come il rischio di polmoniti legato al loro impiego (riportato in alcuni studi) e l'effetto limitato apparente di un ICS e di un LABA nel ridurre le esacerbazioni rispetto alla terapia broncodilatatrice doppia LAMA-LABA, documentata in un ampio studio di recente pubblicazione.

Da ultimo, è ancora oggi oggetto di discussione l'opportunità di ricorrere alla conta degli eosinofili periferici per predire il rischio di esacerbazione o identificare quei pazienti con BPCO che potrebbero rispondere clinicamente agli ICS.

Obiettivi e disegno dello studio

Combinazioni triple a dose fissa a base di ICS, LAMA e LABA sono già state sviluppate per la BPCO, ma, ad oggi, i benefici potenziali di queste terapie rispetto alle terapie duplici LAMA/LABA e ICS/LABA non sono stati ancora ben caratterizzati lungo lo spettro dei pazienti con BPCO: la maggior parte degli studi esistenti al riguardo, infatti, si è focalizzata sui pazienti con frequenza elevata di esacerbazioni o con limitazione severa o molto severa del flusso respiratorio.

Di qui il nuovo studio, che si è proposto l'obiettivo di mettere a confronto la terapia triplice ICS/LAMA/LABA (budesonide 320 mcg/glicopirronio 14,4 mcg/ formoterolo fumarato 9,6 mcg) – individuata con la sigla **BGF MDI**, rispetto alle terapie di combinazioni duplici in pazienti affetti da BPCO di grado moderato-severo, indipendentemente dalla presenza di storia di esacerbazione di malattia.

Funzione polmonare, esacerbazioni, sintomi e qualità della vita sono stati gli esiti clinici di trattamento misurati nel corso dello studio in base ad alcuni endpoint.

A questa è seguita un'analisi dell'effetto potenziale della conta eosinofila sugli esiti di trattamento.

Disegno dello studio

Lo studio KRONOS è un trial multicentrico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane.

Il trial ha messo a confronto, nello specifico, la terapia tripla sperimentale BGF MDI sopra indicata con:

- una terapia duplice LAMA/LABA (glicopirronio 14,4 mcg/formoterolo fumarato 9,6 mcg), individuata dalla sigla **GFF MDI**, veicolata grazie alla nuova tecnologia brevettata di delivery mediante pMDI (attualmente approvata per l'impiego nella BPCO solo negli USA dalla FDA)
- una terapia duplice ICS/LABA nota con la sigla **BFF MDI** (budesonide 320 mcg/formoterolo 9,6 mcg) veicolata grazie alla nuova tecnologia brevettata di delivery mediante pMDI
- una terapia duplice ICS/LABA (budesonide 400 mg/formoterolo fumarato 12 mcg), veicolata grazie a tecnologia Turbohaler (già approvata per l'utilizzo in più di 120 paesi) (**gruppo di controllo attivo**).

I pazienti del trial erano fumatori o ex fumatori (>10 pacchetti/anno), avevano un'età compresa tra i 40 e gli 80 anni, con una FEV₁ post-broncodilatazione >25% e <80% del valore predetto normale. Inoltre i pazienti erano sintomatici (punteggio valutazione BPCO >10), nonostante il trattamento con più di 2 terapie inalatorie di mantenimento.

Su 3.047 pazienti inizialmente reclutati, 1.902 sono stati randomizzati, rispettivamente, a trattamento con BGF MDI (n=640), GFF MDI (n=627), BFF MDI (n=316) e a placebo (gruppo di controllo attivo).

Risultati principali

Funzione polmonare (FEV₁)

Dall'analisi dei dati è emerso che la terapia tripla sperimentale BGF MDI è risultata associata a miglioramento clinicamente si-

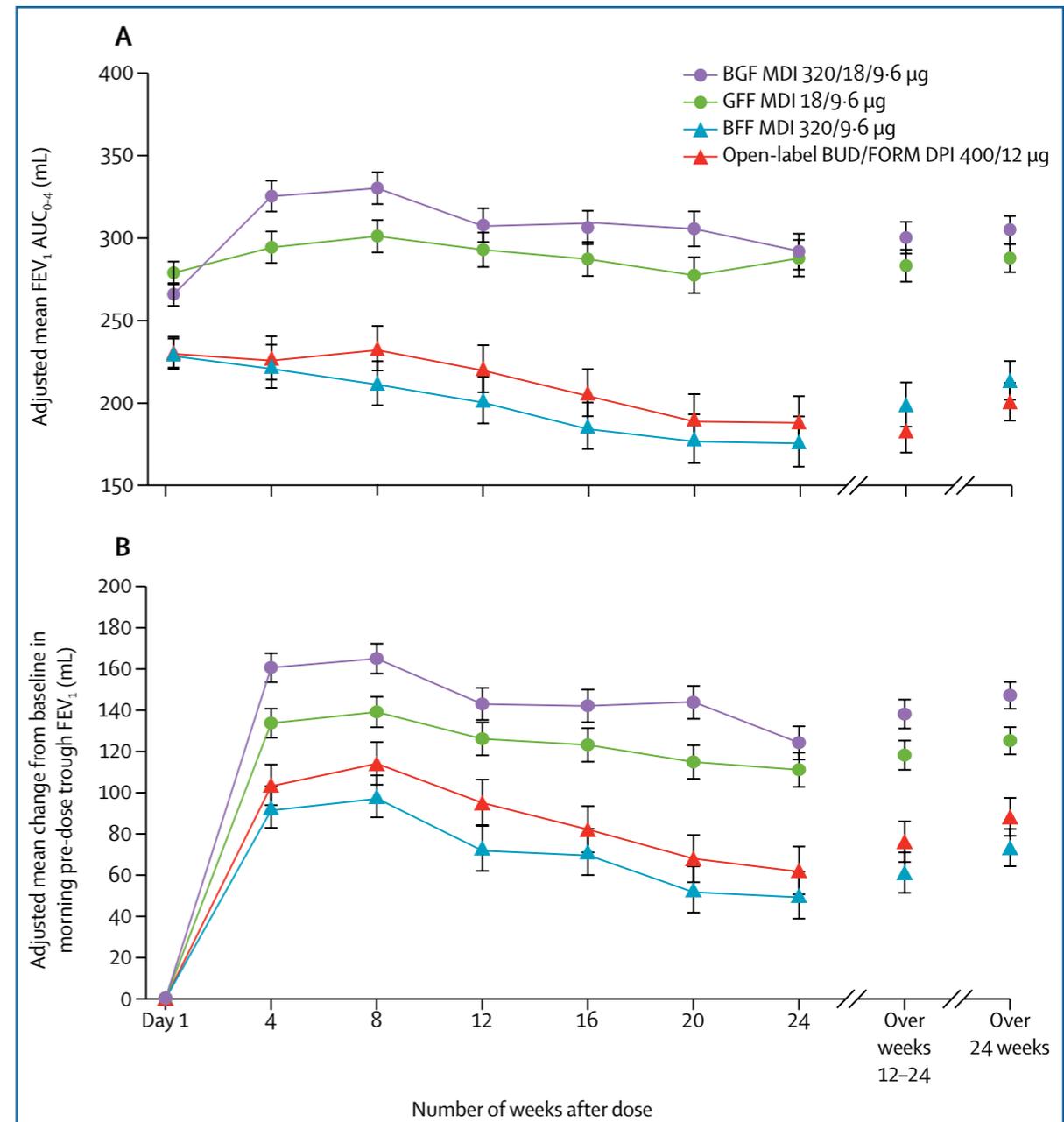


Figura 1

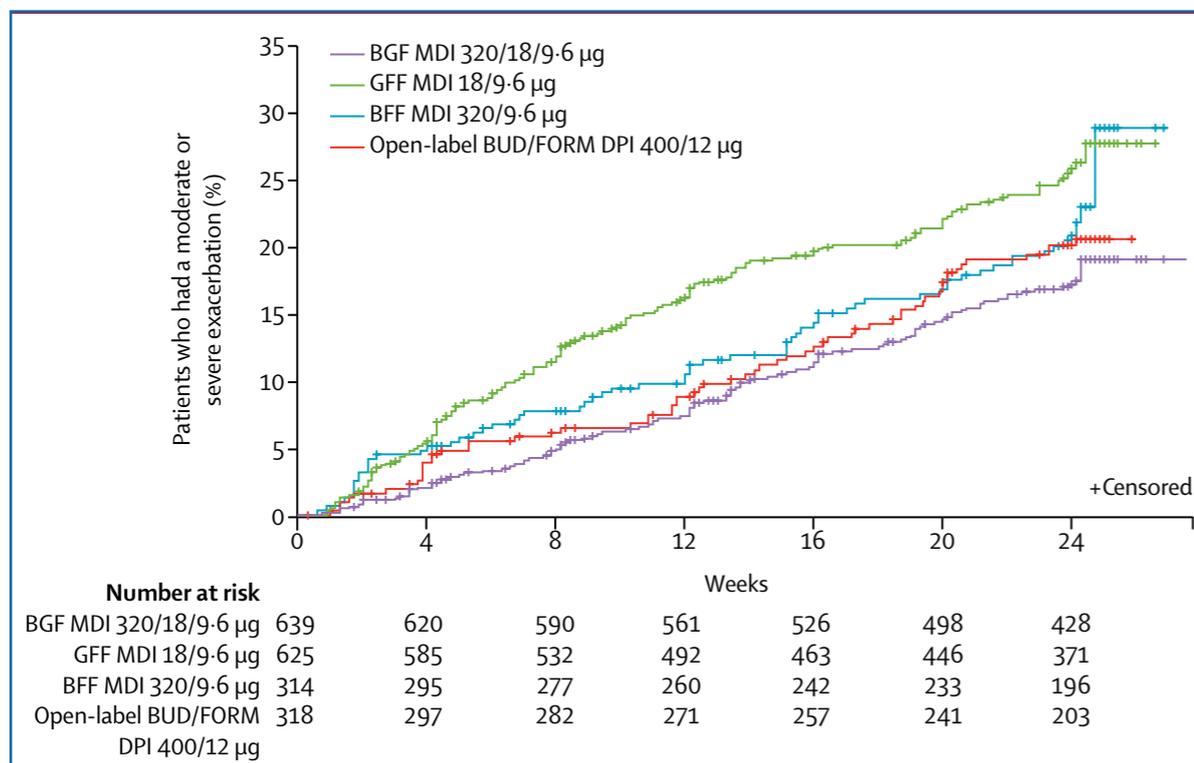


Figura 2

gnificativo della funzione polmonare vs. BFF MDI e la terapia di controllo attiva (entrambe ICS/LABA) (tab.1) (fig.1).

Tempo alla prima esacerbazione

La terapia tripla sperimentale BGF MDI è risultata associata a riduzioni statisticamente significative e clinicamente rilevanti dei tassi di esacerbazione vs. GFF MDI e il gruppo di controllo attivo (fig.2)

Sottonalisi risultati in base alla conta eosinofila

Lo studio KRONOS prevedeva un'analisi pre-specificata che esplorasse la relazione esistente tra conta eosinofila iniziale e i benefici osservati a seguito dei trattamenti testati nello studio sulla funzione polmonare e le esacerbazioni.

A tal scopo, i ricercatori hanno diviso la popolazione ITT dello studio in base ad un valore soglia di <150 cellule/mm³.

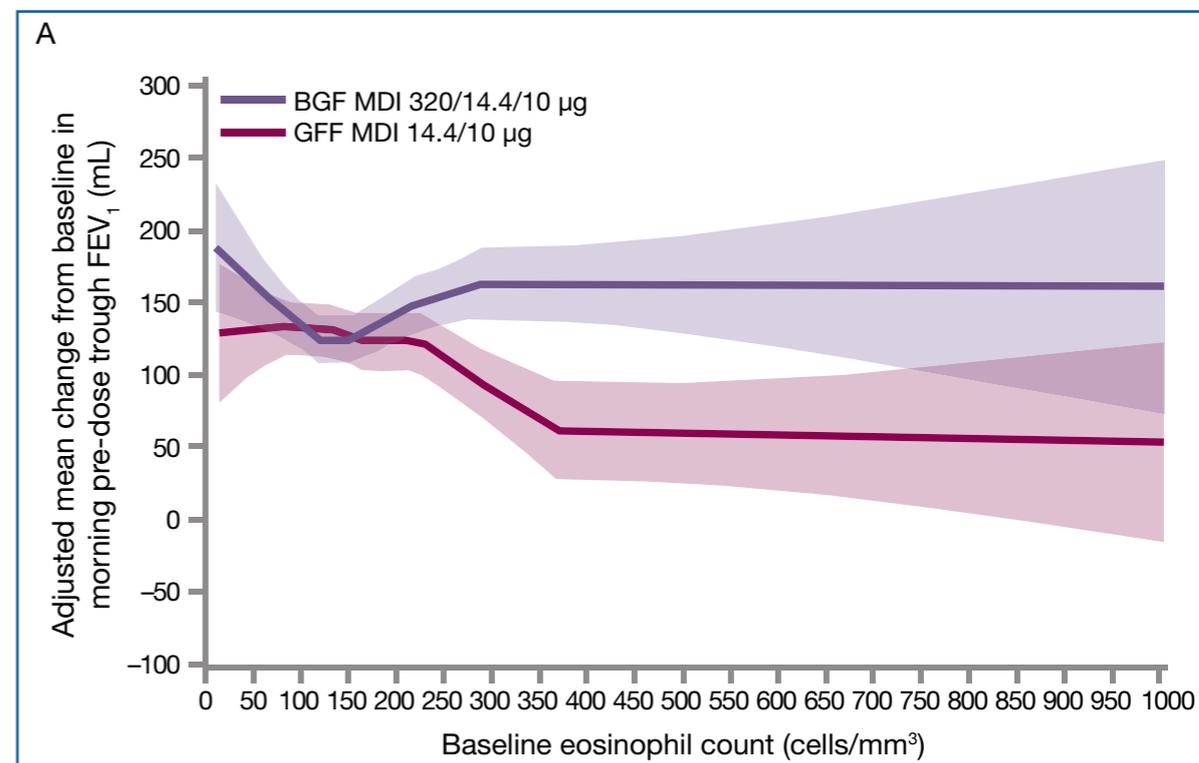


Figura 3 A

Dai risultati di questa sottanalisi è emerso che i benefici sulla funzione polmonare della terapia tripla sperimentale BGF MDI vs. GFF MDI iniziano intorno ad una conta eosinofila iniziale pari, approssimativamente, a 250 cellule/mm³, per aumentare in corrispondenza di valori più elevati (fig. 3 A).

Il beneficio sulla funzione polmonare della terapia tripla sperimentale BGF MDI vs. BFF MDI si manifesta, invece, in corrispondenza con un ampio range di conte eosinofili iniziali (figura 3 B), a suggerire che il beneficio dei broncodilatatori è indipendente dalla conta eosinofila iniziale nei pazienti sottoposti a regime terapeutico contenente ICS.

Passando ai benefici della terapia BGF MDI vs. GFF MDI sulle esacerbazioni, questi si palesano a partire da conte eosinofili che di 75-100 cellule/mm³, con una riduzione maggiore delle esacerbazioni osservate all'aumentare dei livelli di eosinofili nel sangue (fig. 4 A).

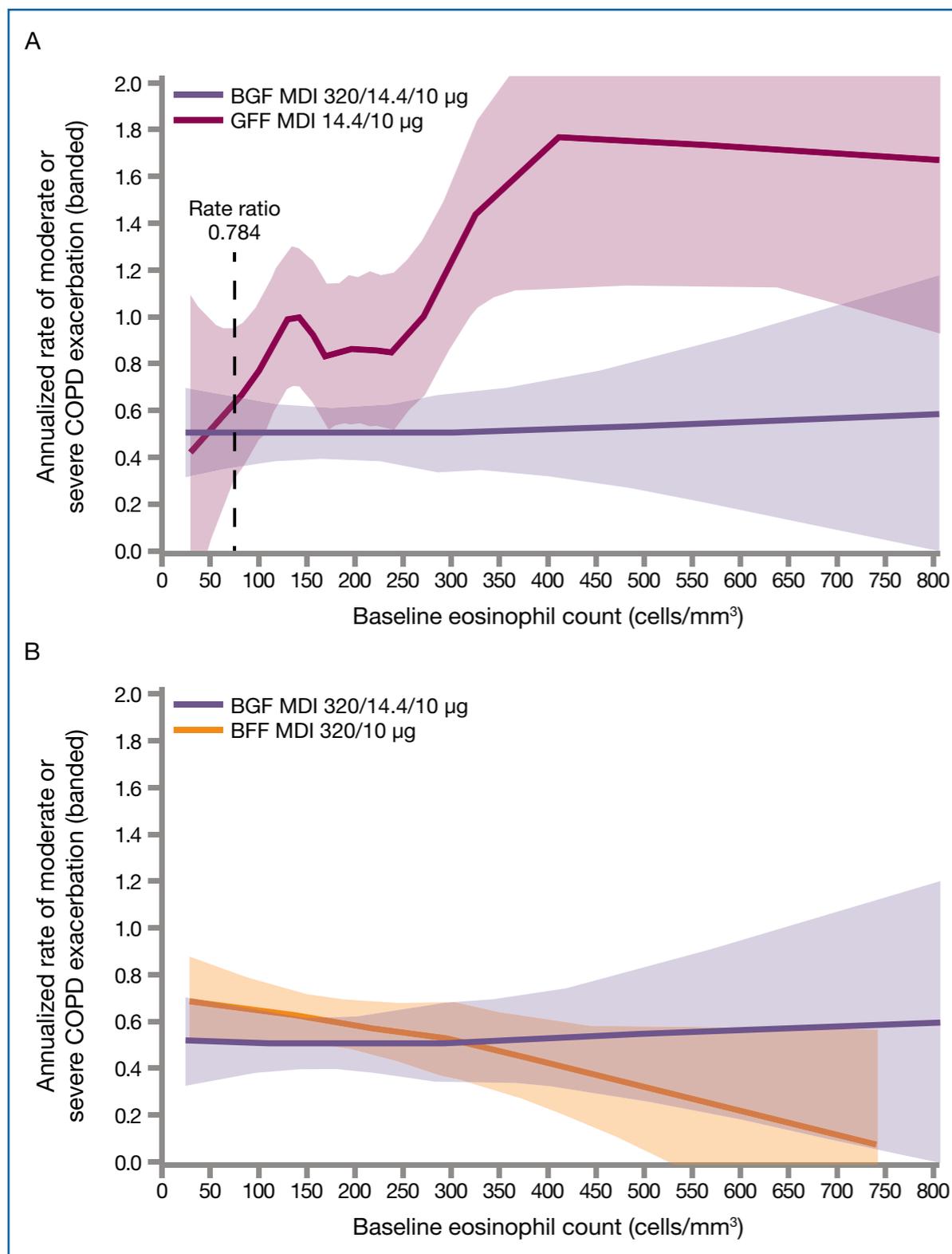


Figura 4 A,B

Non si raggiungono, invece, differenze di beneficio significative tra BGF MDI vs. BFF MDI (fig. 4 B).

Nel complesso, i risultati di questa sottanalisi suggeriscono che la maggior parte dei pazienti potrebbe beneficiare del ricorso alla terapia tripla sperimentale verso quelle duplici LAMA/LABA, indipendentemente dalla conta eosinofila.

Safety

Tutti i trattamenti testati sono risultati ben tollerati, né sono emersi nuovi segnali di eventi avversi nuovi rispetto a quelli già conosciuti. Da ultimo, l'incidenza di polmoniti è risultata pressochè sovrapponibile tra i diversi gruppi di trattamento.

Il valore aggiunto dello studio

A detta degli autori, il trial KRONOS è il primo studio di fase 3 che ha valutato l'efficacia di una terapia tripla a combinazione fissa ICS/LAMA/LABA dove la popolazione reclutata non aveva avuto esacerbazioni di malattia nel corso dell'anno precedente alla partenza della sperimentazione clinica.

La popolazione dello studio è rappresentativa della maggioranza dei pazienti con BPCO di grado moderato-molto severo, rilevata un setting clinico. Più dell'80% dei pazienti del trial erano sintomatici, con BPCO moderata-severa, non a rischio elevato di esacerbazioni di malattia, una popolazione precedentemente trascurata negli altri studi di fase 3 che hanno analizzato i benefici della terapia tripla.

KRONOS, infine, ha effettuato un'analisi pre-specificata per sottogruppi, finalizzata a chiarire la relazione esistente tra la conta eosinofila e gli effetti del trattamento sulla funzione polmonare e i tassi di esacerbazione.

Implicazioni dello studio

I risultati dello studio KRONOS, che hanno documentato l'esistenza di un rapporto rischio beneficio favorevole all'utilizzo di una terapia tripla ICS/LAMA/LABA porteranno sicuramente, nel prossimo futuro, ad una rivalutazione delle raccomandazioni correnti delle linee guida relative all'impiego di ICS nella BPCO.

Lo studio, infatti, solleva l'interrogativo se valga la pena aprire alla terapia tripla una proporzione più ampia di pazienti con BPCO di quanto non permettano le raccomandazioni correnti.

In conclusione, i risultati dello studio suffragano il possibile ricorso alla terapia tripla nella BPCO in pazienti sintomatici non adeguatamente controllati dalle terapie dupplici, indipendentemente dal rischio di riacutizzazione di malattia.

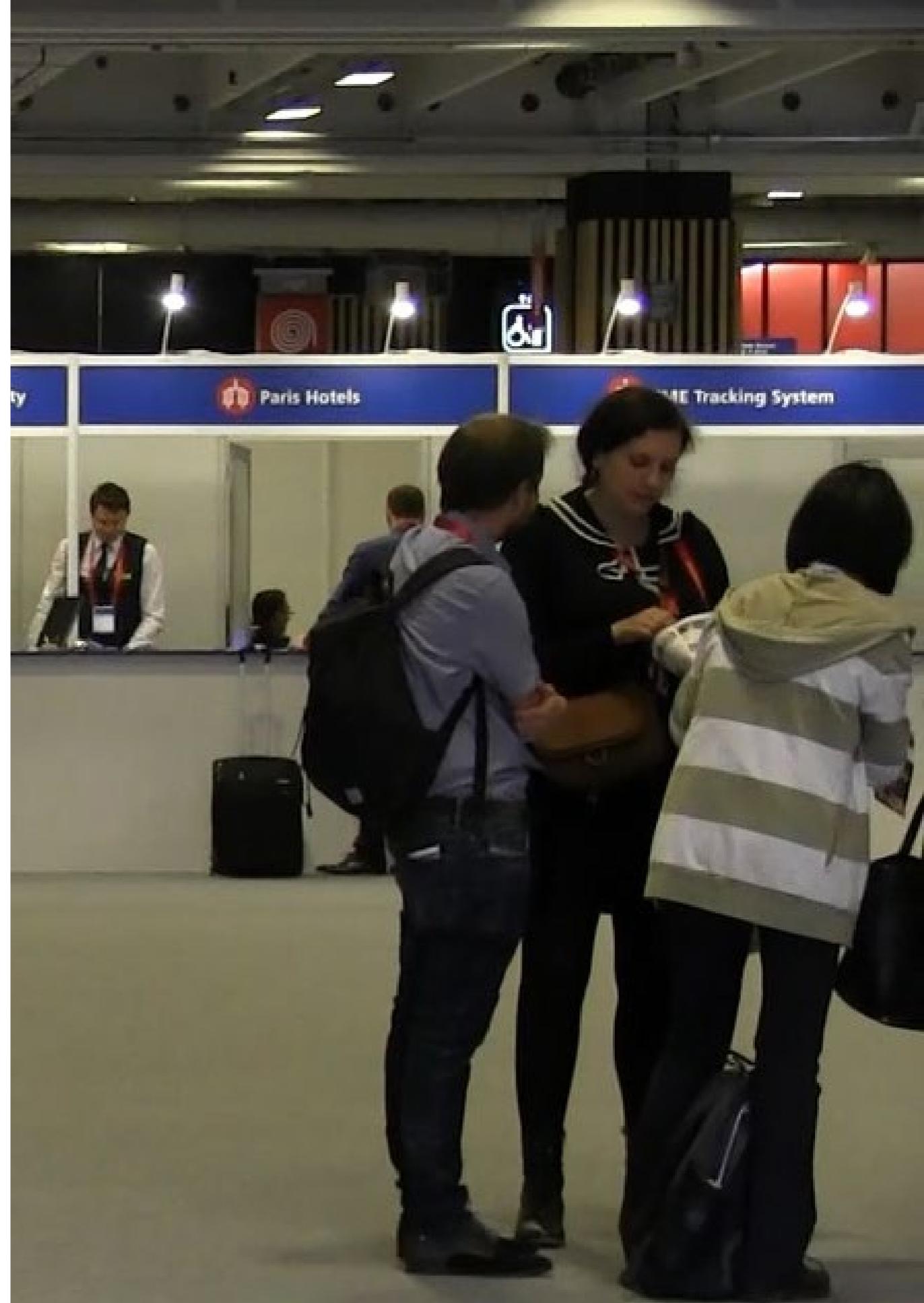
Nicola Casella

Bibliografia

Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2018. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf [accessed July 5, 2018].

Ding B, Small M, Holmgren U. A cross-sectional survey of current treatment and symptom burden of patients with COPD consulting for routine care according to GOLD 2014 classifications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1527-37.



BPCO, con la triplice terapia FF/UMEC/VI riduzione delle riacutizzazioni correlata alla conta basale degli eosinofili

Nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) soggetti a riacutizzazioni e trattati con umeclidinio/vilanterolo (UMEC/VI), il tasso di riacutizzazioni aumenta all'aumentare della conta degli eosinofili al basale, mentre in quelli che assumono lo steroide inalatorio fluticasone furoato (FF) no. Lo rivela un'analisi dello studio IMPACT presentata al congresso annuale della *European Respiratory Society* (ERS) a Parigi.

I risultati, illustrati da Steve Pascoe, a capo dello sviluppo clinico dei farmaci di area respiratoria di GlaxoSmithKline, confermano in modo prospettico il valore della conta degli eosinofili nella gestione della BPCO.

Lo studio IMPACT

Lo studio IMPACT, pubblicato lo scorso aprile sul *New England Journal of Medicine*, è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane, in cui si sono confrontati gli effetti della triplice terapia inalatoria in un singolo device con lo steroide inalatorio fluticasone furoato, l'antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) umeclidinio e il beta2-agonista a lunga durata d'azione vilanterolo (FF/UMEC/VI) una volta al giorno con quelli delle due doppie combinazioni FF/VI e UMEC/VI.

Lo studio, che ha coinvolto oltre 10.000 pazienti ed è uno dei più ampi mai condotti in pazienti con BPCO con una storia di riacutizzazioni, ha dimostrato che la triplice terapia con FF/UMEC/VI in



Prof. Francesco Blasi

Studio IMPACT, vantaggi della triplice terapia con fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo

GUARDA IL VIDEO

un unico inalatore è superiore a entrambe le doppie combinazioni nel ridurre gli episodi di riacutizzazione e nel migliorare altri endpoint, fra i quali la funzionalità polmonare e la qualità di vita.

I partecipanti erano soggetti con BPCO da moderata a grave che avevano avuto almeno una riacutizzazione moderata/grave negli ultimi 12 mesi.

Studi precedenti hanno dimostrato che vi è una correlazione tra la riduzione associata allo steroide inalatorio delle riacutizzazioni acute della BPCO e la conta degli eosinofili al basale. I ricercatori di IMPACT hanno quindi voluto analizzare quest'aspetto nei tre bracci dello studio.



Nei bracci con lo steroide, beneficio maggiore nei pazienti con conta basale degli eosinofili più alta

Lo studio dimostra che nel braccio non contenente lo steroide inalatorio (UMEC/VI, con 2070 pazienti) il tasso annuale di riacutizzazioni è aumentato all'aumentare della conta basale degli eosinofili.

Di converso, nei due bracci contenenti lo steroide inalatorio – FF/UMEC/VI (4151 pazienti) e FF/VI (4134 pazienti) – l'entità del beneficio nel ridurre il tasso di riacutizzazioni moderate/gravi rispetto al braccio il cui trattamento non conteneva lo steroide inalatorio (UMEC/VI, 2070 pazienti) è aumentato in proporzione alla conta degli eosinofili.

Risultato analogo per l'entità del beneficio nel miglioramento di altri endpoint fra cui il numero dei ricoveri legati alla riacutizzazione, la qualità della vita (misurata con il S. George Respiratory Questionnaire), il miglioramento della funzionalità polmonare.

Gli effetti positivi di FF in questi pazienti con BPCO sono risultati correlati alla conta basale degli eosinofili sia nei fumatori sia nei pazienti attualmente fumatori sia negli ex fumatori. Tuttavia,

nei primi i benefici del trattamento con FF/UMEC/VI non sono apparsi evidenti nei pazienti con livelli basali di eosinofili bassi, mentre negli ex fumatori sono sempre presenti.

Costi minori con la triplice terapia

Al congresso parigino sono state poi presentate altre due analisi interessanti dello studio IMPACT, la prima di carattere farmacoeconomico, la seconda volta a capire se i benefici della triplice terapia rispetto alle due doppie combinazioni siano presenti anche nel sottogruppo di pazienti, circa il 40% dei campione, che già assumevano una triplice terapia al basale.

La prima delle due è un'analisi post hoc nella quale si è valutato l'utilizzo delle risorse sanitarie e dei costi associati al trattamento con FF/UMEC/VI rispetto al trattamento con le doppie combinazioni FF/VI e UMEC/VI nello studio IMPACT, nella prospettiva del servizio sanitario inglese (National Health Service).

L'analisi si è fondata su evidenze dello studio FULFIL che hanno suggerito come nei pazienti in terapia di mantenimento con FF/UMEC/VI in un unico inalatore i costi non legati al trattamento farmacologico siano inferiori rispetto a quelli dei pazienti tratta-

ti con la doppia combinazione bedesonide/formoterolo due volte al giorno.

I dati presentati a Parigi vanno nella stessa direzione. Infatti, il trattamento con FF/UMEC/VI si è tradotto in un minore utilizzo di risorse sanitarie e in una riduzione dei costi complessivi rispetto al trattamento con UMEC/VI.

Inoltre, non si è osservato nessun incremento nell'uso di risorse sanitarie nel confronto fra FF/UMEC/VI e UMEC/VI.

Benefici di FF/UMEC/VI mantenuti anche nei pazienti già in trattamento con triplice terapia

Nel campione dello studio IMPACT, circa 4 pazienti su 10 erano già in trattamento con una triplice terapia inalatoria al momento dell'arruolamento. Gli autori dell'analisi presentata al congresso ERS, guidati da Dave Singh, dell'Università di Manchester, hanno voluto capire se l'efficacia di FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI e UMEC/VI in questo sottogruppo di pazienti sia analoga a quella osservata nella popolazione intention-to-treat dello studio.

Inoltre, hanno valutato in questo sottogruppo di pazienti l'effetto della rimozione dello steroide inalatorio (FF) e del LAMA (UMEC)

nei soggetti assegnati alla doppia combinazione (UMEC/VI oppure FF/VI).

L'analisi dimostra che anche nei pazienti che già facevano una triplice terapia inalatoria all'inizio dello studio il trattamento con FF/UMEC/VI ha offerto un beneficio rispetto alla doppia combinazione UMEC/VI o FF/VI su vari fronti: tasso e rischio di riacutizzazioni moderate/gravi e di riacutizzazioni gravi, funzionalità polmonare, qualità della vita correlata alla salute.

Inoltre, i risultati sia di efficacia sia di sicurezza son apparsi in linea con quelli ottenuti nella popolazione complessiva.

Pertanto, concludono gli autori, nei pazienti che già facevano una triplice terapia al momento dello screening, quelli assegnati a FF/UMEC/VI hanno ottenuto un miglioramento degli outcome rispetto a quelli ai quali è stato tolto lo steroide inalatorio o il LAMA.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Pascoe, et al. Blood eosinophil counts and treatment response in COPD: analyses of IMPACT. ERS 2018; abstract OA2127.
ERS 2018; abstract OA2128.; ERS 2018; abstract OA2129.



BPCO moderata-grave, budesonide aggiunta a formoterolo migliora la progressione della malattia

Nei pazienti con BPCO da moderata a severa l'aggiunta di budesonide a formoterolo riduce il rischio, rispetto al solo formoterolo, di sviluppare un deterioramento clinicamente importante, un parametro composito di valutazione della progressione della malattia che dipende dal declino della funzione polmonare, dallo stato di saluteo dalla presenza di riacutizzazioni. Sono i risultati dell'analisi di quattro studi clinici, presentata al congresso internazionale della *European Respiratory Society* (ERS) di Parigi.



Prof. Fabiano Di Marco

Riacutizzazioni nell'asma lieve, efficacia della terapia al bisogno con budesonide/formoterolo

GUARDA IL VIDEO

Nonostante siano stati fatti progressi significativi nel trattamento delle malattie respiratorie, comprese asma e BPCO, queste malattie insieme hanno ancora un impatto sulla vita di quasi 700 milioni di persone nel mondo, una popolazione pari a quella dell'intera Europa.

La BPCO è la terza maggior causa di morte nel mondo, con una prevalenza cresciuta del 65% dal 1990. Nonostante i progressi della medicina, più della metà delle persone che hanno avuto una diagnosi di asma continuano ad avere un insufficiente controllo della malattia e sintomi significativi, che incidono sulla loro vita di ogni giorno.

Si stima che il 5-10% di tutti i pazienti con asma soffra di asma severa e abbia necessità di assumere una serie di farmaci per controllare giorno per giorno i sintomi e ridurre il rischio di crisi d'asma frequenti e serie.

Valutazione della progressione della BPCO tramite il CID

Il “Deterioramento Clinico Importante” (CID), una misurazione composita di peggioramento della BPCO, è un nuovo endpoint composito che può migliorare la conoscenza degli effetti del trattamento e della gestione della BPCO, oltre a dimostrarsi un marker surrogato per la progressione della malattia.

Un CID viene definito come la presenza di almeno uno tra questi parametri:

- una diminuzione della FEV₁ (Forced expiratory volume in the 1st second, volume espiratorio massimo nel 1° secondo) pre-dose ≥ 100 ml rispetto al basale
- un aumento ≥ 4 -unità nel punteggio totale SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) rispetto al basale
- una esacerbazione moderata o grave della BPCO

Una analisi post-hoc di quattro studi clinici

Obiettivo dell'analisi era valutare se la combinazione budesonide/formoterolo (BUD/FORM), quindi uno steroide abbinato a un $\beta 2$ -agonista a lunga durata d'azione, riduce il rischio di CID rispetto al solo formoterolo, ed esplorare le proprietà prognostiche del CID per il rischio futuro di CID.

Gli autori hanno effettuato una valutazione post-hoc di due studi di 52 settimane (SUN1 e US32) e due di 26 settimane (SHINE3 e RISE4) che includevano il confronto tra il trattamento con BUD/FORM (160 μ g/4,5 μ g x 2 BID) rispetto al solo FORM (4,5 μ g x 2 BID) in 3.576 pazienti sintomatici con BPCO da moderata a molto grave e almeno una esacerbazione nell'anno precedente.

Minor rischio di CID con l'aggiunta di budesonide

La maggior parte dei pazienti ha sperimentato almeno un CID, in una proporzione compresa tra il 69,0% e l'84,3% nei bracci FORM di tutti e quattro gli studi.

La valutazione dell'impatto dei singoli componenti del CID per determinare quale avesse la maggior influenza ha evidenziato una sovrapposizione minima tra i tre parametri, suggerendo che ognuno di essi abbia contribuito al CID.

La combinazione BUD/FORM ha ridotto il rischio di un evento CID del 25% circa rispetto al solo FORM (tutti $p < 0,01$) e l'effetto protettivo dell'aggiunta di BUD a FORM è risultato simile per tutti gli aspetti relativi al deterioramento della malattia

Dei pazienti trattati con FORM, il 42,3-55,1% ha avuto un CID sostenuto negli studi e l'effetto del trattamento con budesonide è risultato simile in ognuno dei parametri di CID.





Un CID aumenta il rischio di successivi CID

Da un punto di vista del tempo di insorgenza di un CID, la sua performance è stata simile in tutti e quattro gli studi. La maggior parte degli eventi si è verificata durante i primi 3-4 mesi e i bracci di trattamento si sono separati dopo un breve lasso di tempo (**fig. 1**).

Riguardo all'influenza di un CID su quelli successivi, l'analisi ha evidenziato che un CID iniziale era associato a un aumento del rischio di un evento successivo e che i pazienti con un CID durante i primi 84 giorni (CID +) avevano più probabilità di sperimentare un CID dopo il giorno 84 rispetto ai pazienti CID- (pazienti senza CID nei primi 84 giorni) (**Fig. 2**).

Secondo gli autori, l'analisi nel suo complesso ha evidenziato che «l'aggiunta di budesonide a formoterolo offre protezione

contro i deterioramenti clinicamente importanti, rappresentati dal declino della funzione polmonare o dallo stato di salute o dall'esistenza di esacerbazioni».

«Gli eventi CID tendono a verificarsi all'inizio di uno studio e aumentano la probabilità che se ne verifichino altri. L'utilizzo del CID come endpoint può consentire studi più brevi e con meno pazienti, con risultati predittivi per studi più lunghi e più ampi per la valutazione delle riacutizzazioni» hanno concluso.

Davide Cavaleri

Bibliografia

Bafadhel M et al. Adding budesonide to formoterol reduces risk of clinically important deteriorations (CID) in moderate to very severe COPD. Poster Presented at the European Respiratory Society International Congress, Paris, France, 15-19 September, 2018

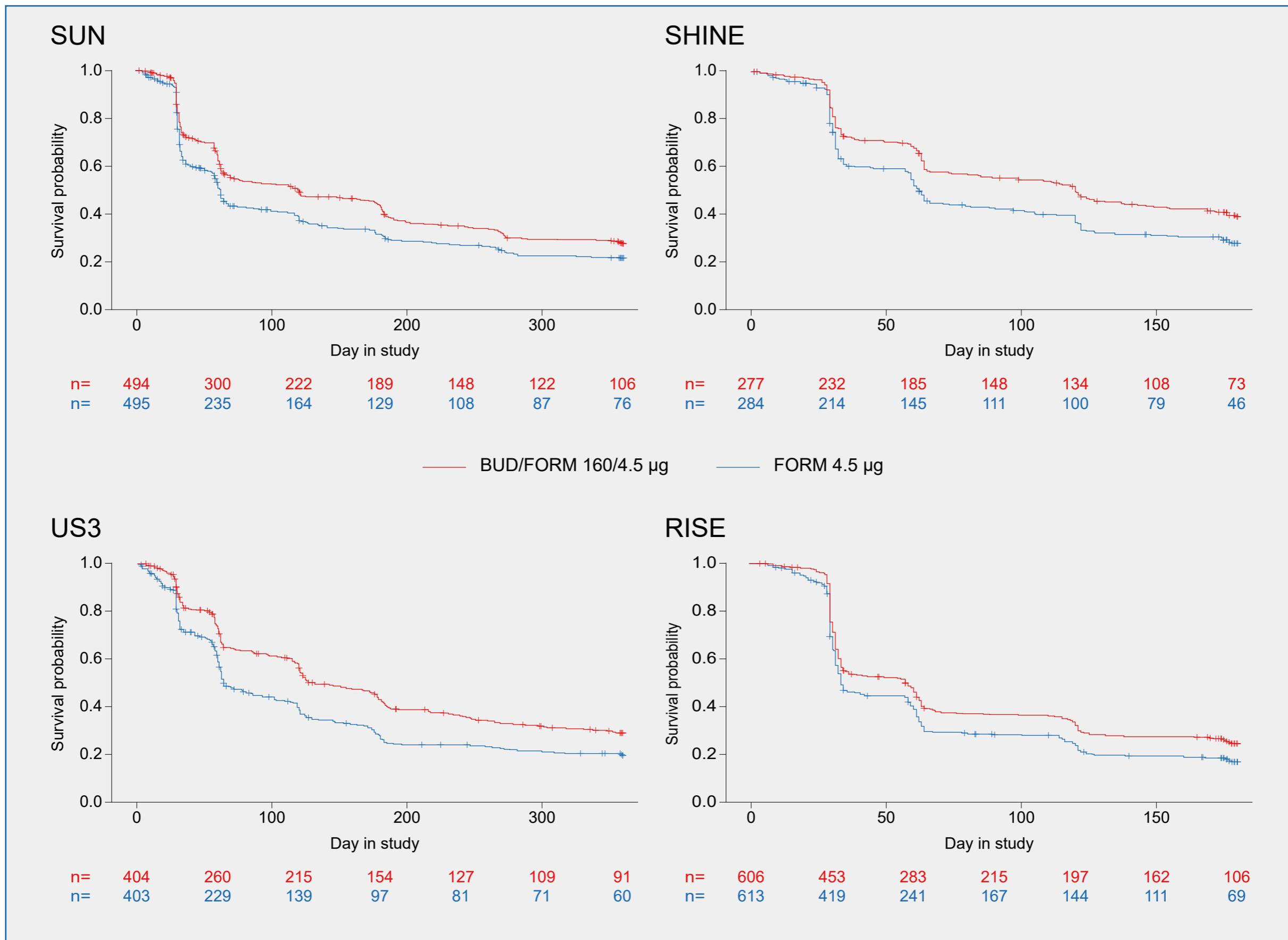


Figura 1 – Curve di Kaplan-Meyer per il tempo al primo CID, per singolo studio

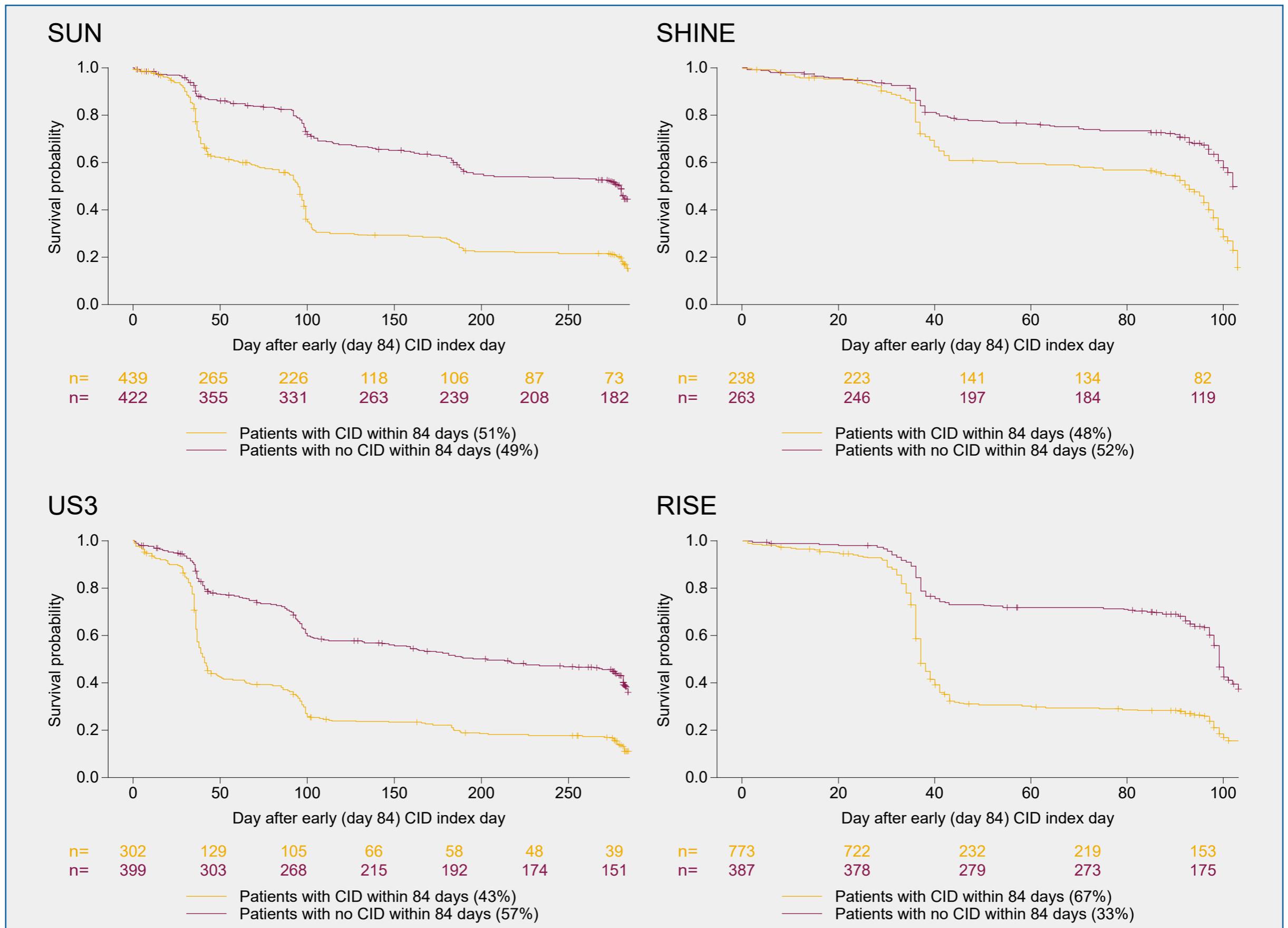


Figura 2 – Tempo al primo evento CID (entro 84 giorni) nei responders CID precoci e avanzati

“Reframing Respiratory Care”: i progetti di AstraZeneca per il paziente con asma e BPCO

Prendersi cura della persona con malattie respiratorie, è intorno a questo principio che si focalizza tutta la ricerca di AstraZeneca nell'area respiratoria. Durante il congresso dell'European Respiratory Society (ERS) ci siamo fatti spiegare dall'AD Italia, **Lorenzo Wittum**, i progetti per i pazienti e i target terapeutici in studio da parte di questa multinazionale.

Dottor Wittum come si concretizza il vostro essere vicino ai pazienti con problematiche respiratorie?

Ho lavorato nell'area respiratoria di AstraZeneca a livello globale negli ultimi 3 anni e quello che abbiamo cercato di fare è rendere la ricerca e lo sviluppo il più vicino possibile alle esigenze dei pazienti. Oggi finalmente all'ERS 2018 è emerso con forza il nostro grandissimo impegno in quest'area, abbiamo infatti lanciato il concetto del “Re-framing Respiratory Care” che in italiano potrebbe essere tra-

dotto come “riscriviamo come prendersi cura del paziente con malattie respiratorie”.

“Re-framing Respiratory Care” è basato su tre pilastri: il primo è relativo all'esigenza del paziente con asma grave di ridurre la dipendenza dai corticosteroidi orali.

Più di 10 mila pazienti possono beneficiare di benralizumab nei paesi nei quali il farmaco è già in commercio. Benralizumab è il primo anticorpo monoclonale per i pazienti con asma grave eosinofila che agisce attraverso la deplezione diretta degli eosinofili. Questo meccanismo d'azione, come confermano le esperienze di real life, favorisce il beneficio per i pazienti in termini di velocità d'effetto e conseguente miglioramento della qualità di vita, riduzione dei sintomi. Questo evita inoltre il dover ricorrere al pronto soccorso per le riacutizzazioni di asma e, molto importante, riduce l'uso di corticosteroidi orali con un profilo di sicurezza dimostrato nel lungo periodo.

Siamo tuttavia convinti che il nostro impegno nell'asma grave non si esaurisca qui, siamo consapevoli che esiste un'importante esigenza di aiutare pneumologi e allergologi nella gestione del paziente attraverso azioni formative e la corretta identificazione del paziente anche da parte del Medico di Medicina Generale. Siamo partiti da questo bisogno a questo proposito collaboriamo con le Istituzioni, la Comunità Scientifica e le Associazioni di Pazienti per favorire gli interventi necessari a livello di politica sanitaria per agevolare la gestione del paziente.



“Asma Zero” è il secondo pilastro di “Re-framing Respiratory Care”, un progetto ispirato dal Lancet Commission Paper che è stato pubblicato lo scorso anno durante il Congresso ERS a Milano: non ci si deve rassegnare agli attacchi d’asma, è possibile sconfiggerli.

L’impegno di AstraZeneca è quello di aumentare la consapevolezza dell’asma come malattia infiammatoria, ridurre l’utilizzo di trattamenti che si limitano a dilatare i bronchi senza però agire sul meccanismo infiammatorio alla base della malattia, e utilizzare un inalatore al bisogno che contenga un corticosteroide associato ad un broncodilatatore, in aggiunta alla terapia di mantenimento nel caso di asma moderata/grave. Diverse evidenze scientifiche negli ultimi anni, come ad esempio gli studi Sygma, pubblicati sul New England Journal of Medicine a Maggio 2018, vanno in questa direzione.

In questo congresso si parla molto del paziente eosinofilo, come mai?

L’identificazione dei fenotipi eosinofili rappresenta il terzo pilastro di “Re-framing Respiratory Care” ed è importante tanto nei pazienti con asma grave, il caso di benralizumab ne è un esempio, ma anche nei pazienti con BPCO.

Sono stati pubblicati i risultati dello studio KRONOS, in cui si conferma l’importanza di come per la BPCO sia molto importante chiarire il fenotipo eosinofilo del paziente per identificare la terapia corretta. Attenderemo gli esiti finali dello studio Ethos previsto a metà del 2019, condotto

su 8000 pazienti stratificati per livello di eosinofili che studia la correlazione tra riacutizzazioni e il fenotipo eosinofilo, al fine di personalizzare il trattamento del paziente con BPCO.

Cosa succede nei Paesi emergenti?

La gestione delle malattie respiratorie nei Paesi emergenti è una gestione prevalentemente acuta, con ancora scarso utilizzo della terapia di mantenimento. Nel caso dei bambini che hanno attacchi d’asma questi vanno in ospedale, fanno qualche giorno di nebulizzazione con corticosteroide poi tornano a casa dove purtroppo non prendono le medicine e ritornano in ospedale con nuovi attacchi. In Cina AstraZeneca tratta ogni giorno più di 25.000 bambini con trattamenti nebulizzati, ed è alla ricerca di soluzioni per il problema dell’aderenza alla terapia anche attraverso soluzioni completamente nuove in collaborazioni con il paese.

In conclusione, sono numerosi i progetti messi in campo da AstraZeneca in ambito respiratorio a supporto del paziente. Vogliamo riscrivere come ci prendiamo cura del paziente con malattie respiratorie, non solo con una ricerca focalizzata nell’identificare il paziente nel modo corretto per agire con una terapia personalizzata, ma anche aiutando a migliorare la gestione del paziente da parte di medici, operatori sanitari e istituzioni.

Emilia Vaccaro

BPCO, combinazioni LABA/LAMA meglio di ICS/LABA sulla funzione polmonare e sul rischio di esacerbazione acuta

Per il trattamento della BPCO, le combinazioni a dose fissa di β 2-agonisti a lunga durata d'azione/antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LABA/LAMA) sono più efficaci di quelle a base di corticosteroidi inalatori/LABA (ICS/LABA) nel migliorare la funzione polmonare e ridurre il rischio di esacerbazione acuta della malattia. I risultati di una metanalisi a rete sono stati presentati al congresso annuale della European Respiratory Society (ERS) che si è tenuto a Parigi.

Il trattamento farmacologico stabile nella BPCO ha l'obiettivo di ridurre o abolire i sintomi, migliorare la capacità di esercizio fisico e diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorando così lo stato complessivo di salute e la qualità di vita di questi pazienti. Le combinazioni a dose fissa (FDC) ICS/LABA e LABA/LAMA sono ampiamente utilizzate.

Farmaci di comune impiego nella BPCO

I broncodilatatori rappresentano il cardine del trattamento di questi pazienti. Questi farmaci migliorano il calibro delle vie aeree riducendo l'iperinflazione polmonare e le resistenze a carico delle vie aeree, migliorando così i sintomi, la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita dei pazienti con BPCO. Il loro uso regolare è inoltre in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni, uno dei principali eventi clinici della malattia.

Gli anticolinergici a lunga durata d'azione hanno una maggiore selettività per i recettori colinergici M3 - localizzati sulla muscolatura liscia bronchiale, a livello endoteliale e sulle ghiandole mucipare sottomucose - che regolano la broncocostrizione, la produzione di muco e la vasodilatazione. Agiscono riducendo il tono vagale colinergico e determinando pertanto broncodilatazione.

I corticosteroidi inalatori vengono raccomandati solo in combinazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Una meta-analisi "a rete" per il confronto multiplo

Quando si presenta l'esigenza di confrontare tre o più trattamenti con la stessa indicazione clinica, la metanalisi "a rete" (o network meta-analysis) offre l'importante vantaggio di raccogliere in un'unica analisi tutte le evidenze disponibili, consentendo di gestire al meglio i confronti multipli, che sono diventati sempre più frequenti. Questa nuova tecnica supera il principale limite della metanalisi tradizionale che riesce a confrontare tra loro solo due trattamenti (anche in presenza di numerosissimi trial), ma non è in grado di analizzare i casi in cui i trattamenti da confrontare siano tre o più.

Per lo studio in questione è stata eseguita una meta-analisi a rete (≥ 3 nodi, metodo bayesiano) ricercando studi clinici rando-

mizzati che confrontavano direttamente diverse combinazioni a dosi fisse di ICS/LABA e/o LABA/LAMA. I dati sul volume espiratorio forzato in 1 s (FEV_1) e sul rischio di esacerbazione acuta della BPCO (AECOPD) sono stati estratti da sperimentazioni cliniche in cui i trattamenti sono durati rispettivamente almeno 6 o almeno 24 settimane, per un totale di 16.136 pazienti valutati in 16 trial randomizzati.

L'obiettivo era fornire una classificazione dell'efficacia tra le combinazioni a dosi fisse di ICS/LABA e LABA/LAMA su FEV_1 e AECOPD.

Combinazioni LABA/LAMA più efficaci di ICS/LABA

I trattamenti sono stati classificati in base alla superficie sotto la curva di classificazione cumulativa (SUCRA, surface under the cumulative ranking).

Per la FEV_1 il ranking di efficacia è stato: umeclidinio/vilanterolo 62/25 μg > indacaterolo/glicopirronio (110/50 μg e 27/15 μg) >> olodaterolo/tiotropio 5/5 μg \approx fluticasone/vilanterolo 100/25 μg > beclometasone/formoterolo 200/12 μg = budesonide/formoterolo 400/12 μg >> fluticasone/salmeterolo 500/50 μg \approx fluticasone/salmeterolo 250/50 μg \approx aclidinio/formoterolo 400/12 μg .

Per la protezione contro l'esacerbazione acuta della malattia è invece risultato: indacaterolo/glicopirronio 110/50 μg >>> aclidinio/formoterolo 400/12 μg > fluticasone/salmeterolo 500/50 μg . Non sono state valutate ulteriori FDC dal momento che i relativi studi clinici non soddisfacevano i criteri di inclusione nell'analisi.

Riassumendo, gli autori hanno concluso che «le analisi SUCRA mostrano che le combinazioni a dosi fisse di LABA/LAMA sono generalmente più efficaci di quelle ICS/LABA, e tra i trattamenti meglio classificati si conferma l'associazione indacaterolo/glicopirronio 110/50 μg , sia per il rischio FEV_1 che per quello AECOPD».

Davide Cavaleri

Bibliografia

Di Marco F et al. Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on lung function and exacerbation of COPD: a network meta-analysis. Poster presented at the European Respiratory Society (ERS) 28th International Congress, September 15–19, 2018, Paris, France



BPCO, un anno di piena salute in più con indacaterolo/glicopirronio rispetto a salmeterolo/fluticasone

I pazienti con BPCO che hanno risposto alla terapia con la combinazione indacaterolo/glicopirronio hanno ottenuto una media di un anno e due mesi di piena salute in più rispetto al trattamento con salmeterolo/fluticasone, soprattutto grazie a un numero inferiore di ospedalizzazioni dovute alla malattia e di polmoniti.

Sono i risultati nell'arco di 4 anni di uno studio presentato al congresso annuale della European Respiratory Society (ERS) che si è tenuto a Parigi.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria progressiva e debilitante che causa morbidità e mortalità significative. Si stima che ne siano affette 64-210 milioni di persone in tutto il mondo e si prevede che i numeri aumenteranno nei prossimi anni, con un significativo impatto in termini di disabilità e compromissione della qualità della vita e un conseguente aumento dei costi sanitari. Le riacutizzazioni della malattia sono associate a un declino accelerato della funzionalità polmonare, a ricoveri ospedalieri e a un aumento della mortalità.

Le raccomandazioni e le linee guida sul trattamento della BPCO hanno proposto che per prevenirne le esacerbazioni nei pazienti ad alto rischio possono essere usati un β 2-agonista a lunga durata d'azione (LABA) in combinazione con un corticosteroide inalatorio (ICS) o un antagonista muscarinico a lunga durata

d'azione (LAMA), nonostante ci sia la possibilità di contrarre la polmonite e di altri eventi avversi.

Una alternativa è rappresentata dalla combinazione a dose fissa di un LABA e un LAMA, che ha dimostrato di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni.

Lo studio

L'obiettivo dello studio era valutare la riduzione dell'onere della malattia con indacaterolo/glicopirronio (IND/GLY 110/50 μ g, una volta al giorno) in confronto a salmeterolo/fluticasone (SFC 50/500 μ g, due volte al giorno), in pazienti con esacerbazioni non frequenti (fino a 1) e frequenti (≥ 2) nell'arco di 4 anni.

I pazienti sono stati identificati in base al report PSUR (Periodic Safety Update Report) del 2017, che ha stimato l'esposizione cumulativa a livello mondiale a IND/GLY espressa in anni di trattamento, sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing.

I risultati dello studio FLAME e altri dati pubblicati sulla terapia IND/GLY hanno fornito le percentuali annualizzate di esacerbazione, le riacutizzazioni che hanno comportato un ricovero ospedaliero, le percentuali di polmoniti, la proporzione di pazienti che hanno manifestato almeno 1 esacerbazione e il guadagno in QALYs (quality adjusted life years) per i pazienti.

Meno esacerbazioni, meno polmoniti e più QALY con IND/GLY

Fino a settembre 2017, l'esposizione stimata a livello mondiale nel rapporto PSUR era di 1.803.805 anni-paziente, di cui 829.750 anni-paziente includevano almeno 1 esacerbazione.

I pazienti trattati con IND/GLY con esacerbazioni non frequenti ne hanno avute 40.467 in meno, mentre quelli con esacerbazioni frequenti hanno avuto 11.506 meno riacutizzazioni che hanno comportato una ospedalizzazione, corrispondenti a circa il 12% di riduzione delle esacerbazioni complessive rispetto al trattamento con SFC. Inoltre la combinazione IND/GLY ha consentito di evitare 13.276 casi di polmonite e ha fatto guadagnare ai pazienti almeno 234.404 QALYS in 4 anni.

Riduzione dell'onere complessivo della BPCO

«Il trattamento con IND/GLY è associato a una riduzione dell'onere della BPCO in tutto il mondo in termini di riduzione delle

esacerbazioni che comportano ricoveri ospedalieri, casi evitati di polmonite e miglioramento dei QALYs», hanno concluso gli autori.

Hanno inoltre stimato che la combinazione IND/GLY abbia fornito a ogni responder alla terapia una media di un anno e due mesi di piena salute rispetto alla terapia con SFC, soprattutto grazie a un numero inferiore di ospedalizzazioni dovute alla BPCO e di polmoniti, pertanto «è necessario uno sforzo continuo da parte degli stakeholders per migliorare l'accesso a terapie efficaci e favorire una appropriata gestione della malattia» hanno aggiunto.

Davide Cavaleri

Bibliografia

GutzwillerFS et al. Population health impact of Indacaterol/Glycopyrronium over 4 years in chronic obstructive pulmonary disease. Poster presented at the European Respiratory Society (ERS) 28th International Congress, September 15-19, 2018, Paris, France.



BPCO, tripla terapia ICS/LABA/LAMA batte la combinazione LABA/LAMA a prescindere dal tipo di terapia usata per le riacutizzazioni

La superiorità della tripla associazione fissa extrafine ICS/LABA/LAMA rispetto alla combinazione fissa di due broncodilatatori (LABA/LAMA) nel ridurre le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si mantiene a prescindere dal trattamento ricevuto dai pazienti per la riacutizzazione (antibiotici e/o steroidi sistemici), confermandone quindi il maggiore beneficio clinico. Il dato arriva da un'analisi post-hoc dello studio TRIBUTE, presentata a Parigi in occasione del congresso annuale della *European Respiratory Society* (ERS).

Al convegno sono stati presentati anche i risultati di un'analisi dei singoli domini del St George Respiratory questionnaire (SGRQ) nello studio TRIBUTE che conferma come la tripla associazione fissa extrafine ICS/LABA/LAMA migliori la qualità di vita correlata alla salute in modo significativamente maggiore rispetto alla combinazione LABA/LAMA nei pazienti con BPCO moderata-severa.

I presupposti dell'analisi post-hoc

Nello studio TRIBUTE, un trial multicentrico randomizzato e in doppio cieco della durata di 52 settimane, pubblicato nel febbraio scorso su *The Lancet*, la tripla associazione fissa di beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato e glicopirronio (BDP/FF/G) utilizzata come terapia di mantenimento ha mostrato di ridurre in modo significativo le riacutizzazioni moderate-gravi di BPCO rispetto alla combinazione fissa indacaterolo/glicopir-



Prof. Leonardo Fabbri

BPCO, la triplice terapia budesonide/glicopirronio/formoterolo batte le duplici associazioni

GUARDA IL VIDEO

ronio (IND/GLY) in una popolazione di 1532 pazienti con BPCO sintomatica e una storia di riacutizzazioni.

Tuttavia, finora non era chiaro se tale superiorità valga per tutti i tipi di riacutizzazioni, indipendentemente dalla presentazione clinica e dal trattamento.

“In quest'analisi post-hoc abbiamo cercato di vedere se vi sia una differenza fra questi due approcci nella risposta al trattamento a seconda del tipo di trattamento utilizzato per combattere la riacutizzazione” ha spiegato ai colleghi uno degli autori, **Leonardo Fabbri**, dell'Università di Ferrara, presentando i risultati.



Tre approcci per il trattamento delle riacutizzazioni

Gli episodi di riacutizzazione verificatisi durante lo studio sono stati classificati a seconda della terapia utilizzata per trattarli: sia antibiotici sia corticosteroidi sistemici, solo antibiotici, solo corticosteroidi sistemici.

Il protocollo non specificava criteri standard sulla base dei quali scegliere quando usare gli steroidi e/o gli antibiotici, ed è possibile che episodi e soggetti diversi siano stati trattati in modo differente, ha spiegato Fabbri.

In totale, 273 pazienti nel gruppo trattato con BDP/FF/G (il 35,7%) hanno avuto 433 riacutizzazioni moderate-severe e 288 (il 37,5%) nel gruppo trattato con IND/GLY ne hanno avute 455.

Il 52,8% di tutte le riacutizzazioni sono state trattate con antibiotici più steroidi sistemici, il 24,7% con soli antibiotici e il 22,3% con soli steroidi sistemici.

Terapia tripla BDP/FF/G superiore a IND/GLY a prescindere dalla terapia per la riacutizzazione

La terapia tripla extrafine BDP/FF/G si è dimostrata significativamente superiore alla combinazione IND/GLY nel ridurre il tasso annuo di riacutizzazioni moderate-severe sia nel complesso sia nei pazienti, la maggioranza del campione, le cui riacutizzazioni sono state trattate con antibiotici più steroidi sistemici.

Nei sottogruppi di pazienti in cui gli episodi di riacutizzazione sono stati trattati solo con antibiotici o solo con steroidi sistemici la differenza fra i due trattamenti - BDP/FF/G e IND/GLY - nel ridurre le riacutizzazioni non è risultata significativa; tuttavia, ha sottolineato Fabbri, questo risultato potrebbe essere correlato al numero limitato di pazienti presenti in questi due sottogruppi.

L'analisi sulla qualità di vita

Nello studio TRIBUTE, il trattamento per 52 settimane con la terapia tripla extrafine BDP/FF/G ha dimostrato anche di migliorare in modo significativo il punteggio totale dell'SGRQ (uno degli endpoint secondari del trial) rispetto alla combinazione IND/GLY, complessivamente e in ognuna delle visite effettuate durante la sperimentazione.

L'SGRQ è uno strumento validato e standardizzato che permette di misurare l'impatto delle patologie ostruttive delle vie aeree sulla salute generale, la vita quotidiana e il benessere percepito nei pazienti con BPCO. Il questionario è formato da 50 item, suddivisi in tre domini: sintomi, impatto (psico-sociale) e attività.

Nei pazienti con BPCO, lo stato di salute misurato mediante l'SGRQ è risultato predittivo delle riacutizzazioni della malattia, dei ricoveri in ospedale dovuti a tali riacutizzazioni e della mortalità.

Miglioramento della qualità di vita confermato in tutti e tre i domini dell'SGRQ

Al congresso parigino, Fabbri ha presentato i risultati delle analisi relative ai punteggi dei tre diversi domini che costituiscono l'SGRQ.

Le analisi mostrano che la terapia tripla extrafine BDP/FF/G ha portato a un miglioramento rispetto al basale del punteggio dell'SGRQ, e quindi della qualità della vita correlata alla salute, significativamente maggiore rispetto all'associazione IND/GLY sia per il dominio dei sintomi sia per quello dell'impatto psico-sociale della malattia sia per quello delle attività.

“I risultati dei punteggi dei singoli domini dell'SGRQ rappresentato un ulteriore dato a conferma del beneficio aggiuntivo di BDP/FF/G rispetto a IND/GLY nel migliorare la qualità della vita correlata alla salute nei pazienti con BPCO sintomatici, con limitazione grave o molto grave del flusso d'aria e a rischio di riacutizzazioni.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L. Fabbri, et al Reduction of COPD exacerbations with extrafine single inhaler triple therapy: post-hoc analysis by exacerbation treatment of the TRIBUTE study. ERS 2018; abstract OA2130.

L. Fabbri, et al. Extrafine single inhaler triple therapy improves quality of life in COPD. Analysis of SGRQ subdomains of the TRIBUTE Study. ERS 2018; abstract OA2131.



Denervazione polmonare mirata, un aiuto in caso di BPCO in trattamento attivo

I pazienti con broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) soffrono di minori problemi respiratori quando trattati con denervazione polmonare mirata, o Targeted Lung Denervation (TLD). A suggerirlo i primi risultati di fase II dello studio clinico AIRFLOW 2, presentati al Congresso Internazionale della *European Respiratory Society*, recentemente svoltosi a Parigi.

Questa procedura per aprire le vie aeree ostruite in soggetti con BPCO pare infatti ridurre di oltre il 50% i problemi correlati alla patologia nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento attivo rispetto quelli sotto simulazione, ed è sicura.

La tecnica TLD comporta il passaggio nei polmoni di un catetere speciale attraverso uno strumento chiamato broncoscopio. Il broncoscopio permette ai medici di vedere l'interno delle vie aeree di un paziente e di utilizzare il catetere per fornire un tipo di carica elettrica, chiamata energia a radiofrequenza, ai nervi all'esterno delle vie aeree, interrompendone la normale funzione. Questo fa sì che le vie aeree si rilassino e si dilatino, e che diminuisca la produzione di muco e l'infiammazione delle loro pareti. Successivamente vengono rimossi il catetere e il broncoscopio.

“Siamo stati in grado di diminuire significativamente sintomi respiratori cronici come la mancanza di respiro, le esacerbazioni della malattia, le infezioni e i ricoveri in un gruppo di pazienti con BPCO che sono già in terapia medica aggressiva” spiega **Dirk-Jan Slebos**, ricercatore principale dello studio, dell'University Medical Centre Groningen (Paesi Bassi). “Vi è stata anche una tendenza al miglioramento della qualità della vita e delle

funzioni polmonari nei pazienti trattati”. Si tratta di risultati che potrebbero avere importanti implicazioni non solo sulla qualità della vita dei malati, ma anche sui costi sanitari, visto che, come noto, si tratta di eventi che hanno un impatto significativo sul costo della cura.

Lo studio clinico AIRFLOW 2 si sta svolgendo in diversi centri in sei paesi europei. I pazienti vengono randomizzati per ricevere un TLD o una procedura fittizia sotto anestesia generale.





La procedura fittizia prevede l'inserimento del broncoscopio e del catetere, ma non viene somministrato il cambio elettrico a radiofrequenza. Ciò avviene in condizioni di "doppio cieco", in cui l'équipe di trattamento che esegue la procedura sa se il paziente è assegnato al trattamento attivo o a quello fittizio, ma l'équipe di follow-up che vede il paziente per le visite e i test post-procedura non lo sa, e nemmeno il paziente.

Il TLD ha come obiettivo un noto percorso coinvolto nello sviluppo della BPCO, quello colinergico, che regola le risposte infiammatorie dell'organismo alle lesioni e favorisce la costrizione della muscolatura liscia delle vie aeree. Anche i farmaci anticolinergici, spesso utilizzati per il trattamento della BPCO, mirano a questa via, ma quando sono combinati con il TLD sembra esserci un ulteriore effetto benefico, anche in malati che sono pesantemente trattati con altri farmaci. I pazienti di entrambe le parti dello studio hanno ricevuto il tiotropio, un broncodilatatore anticolinergico.

Sono stati presentati al congresso dell'ERS i risultati di 82 pazienti dello studio. La metà di loro erano maschi e l'età media

era di quasi 64 anni. Da tre a sei mesi dopo il trattamento, il 71% dei pazienti che hanno ricevuto il falso trattamento ha avuto un evento respiratorio avverso legato alla BPCO rispetto al 32% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento TLD.

“Il beneficio positivo è continuato in coloro che hanno ricevuto il trattamento con TLD, con il numero di pazienti ricoverati per complicanze respiratorie nel primo anno ridotto di oltre la metà nel braccio del trattamento rispetto al braccio finto” continua Slebos.

Nessuno dei pazienti è deceduto e non si sono verificati effetti collaterali avversi correlati al TLD che richiedevano un trattamento. Cinque pazienti (12%) che hanno ricevuto il TLD hanno manifestato problemi di stomaco come nausea, gonfiore addominale e disturbi digestivi, ma si è trattato di sintomi temporanei, svaniti dopo sei mesi.

“Questi disturbi si sono verificati a causa dell'energia a radiofrequenza che colpisce i nervi che rivestono il vicino esofago” spiega Slebos. “Stiamo migliorando il nostro processo e le immagini per capire meglio dove sono questi nervi gastrici, e abbiamo implementato misure aggiuntive per migliorare la nostra capacità di evitarli nelle procedure future”.

Il futuro

“I risultati suggeriscono che il TLD possa essere un'opzione di trattamento aggiuntivo per i pazienti con BPCO che stanno già ricevendo il trattamento farmacologico ottimale per i loro sintomi. Offre la possibilità di ridurre significativamente i sintomi e le esacerbazioni anche in pazienti già in terapia medica aggressiva” conclude Slebos. Un più ampio studio di fase III, AIRFLOW 3, è ora in fase di pianificazione.

È probabile che sarà lanciato in centri di eccellenza accuratamente selezionati in Europa, a partire dal prossimo anno. “Gra-

zie ad AIRFLOW-3, che avrà un design simile ma includerà molti più pazienti, verranno raccolte un elevato numero di dati relativi alla procedura, in modo altamente rigoroso dal punto di vista scientifico” illustra Slebos.

“Questi sono risultati davvero entusiasmanti e importanti. La BPCO è una malattia difficile da trattare con successo e i risultati di questo studio ben condotto dimostrano che la Targeted Lung Denervation può fare una differenza significativa per la salute dei pazienti” ha commentato Daiana Stolz, docente dell'ospedale universitario di Basilea, Svizzera, Presidente del Consiglio europeo per l'educazione della società respiratoria, non coinvolta nello studio. “Sono disperatamente necessari mi-

gliori trattamenti per i pazienti con BPCO, in particolare quelli con forme gravi, e attendiamo con ansia i risultati dello studio AIRFLOW-3, che speriamo possa confermare questo come un trattamento efficace e sicuro”.

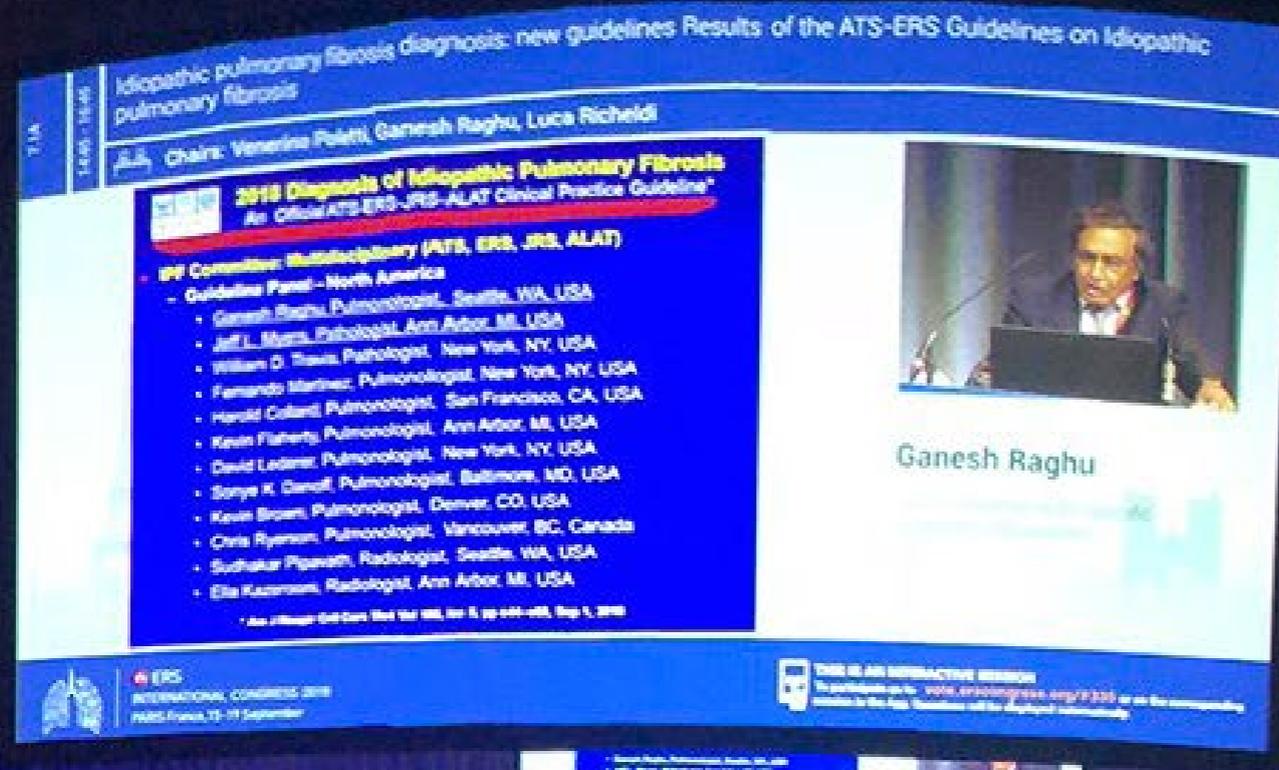
Paola Gregori

Bibliografia

Abstract no: OA4929, "A double-blind, randomized, sham-controlled study of Targeted Lung Denervation in patients with moderate to severe COPD", by Dirk-Jan Slebos et al; "Interventional pulmonology highlights in 2018: ELVR, TLD and BT", session 477.

COPD patients suffer fewer respiratory-related problems when treated with Targeted Lung Denervation.

[Leggi](#)



BPCO, anche nella real life tiotropio/olodaterolo Respimat migliora l'attività fisica e le condizioni generali dei pazienti

Al Congresso Internazionale della Società Europea di Malattie Respiratorie (ERS), in corso a Parigi sono stati presentati i risultati di OTIVACTO, uno studio europeo osservazionale di real life condotto su 7.443 soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) trattati con tiotropio/olodaterolo Respimat.

I pazienti dello studio hanno riferito un miglioramento sia della attività fisica, sia delle condizioni generali e si sono dichiarati molto soddisfatti sia dell'inalatore che della terapia nel suo complesso. I miglioramenti sono stati osservati per tutti i gradi di gravità della malattia.

I pazienti dello studio OTIVACTO hanno risposto al questionario sulla funzionalità fisica (PF-10) all'inizio e alla fine del periodo di studio di 6 settimane, per valutare la capacità di svolgere esercizio e attività fisiche. Oltre due terzi (67,8%) dei pazienti hanno raggiunto il successo terapeutico, definito come aumento di 10 punti del loro punteggio PF-10. I miglioramenti sono stati osservati in tutti i gruppi GOLD e il maggior successo terapeutico è stato riscontrato nei pazienti sintomatici: il 79,7% dei pazienti classificati come GOLD D hanno raggiunto il successo terapeutico al pari del 70,9% dei pazienti classificati come GOLD B.

Sono state, inoltre, valutate le condizioni generali dei pazienti da parte del medico curante attraverso il questionario PGE. Al termine dello studio, l'81% dei pazienti (6.016 pazienti) aveva un punteggio da "buono a ottimo" rispetto al 31% (2.302 pazienti)

che presentavano lo stesso punteggio all'inizio dello studio.

“L'attività fisica è un elemento importante nella gestione della BPCO. È fondamentale che i pazienti si mantengano attivi per ottenere migliori esiti a lungo termine e godere di una migliore qualità di vita” - ha dichiarato Arschang Valipour, Professore Associato dell'Istituto Ludwig Boltzmann per la BPCO e di Epidemiologia Respiratoria di Vienna e Principale Sperimentatore dello studio OTIVACTO - “Sappiamo già dagli studi clinici che tiotropio/olodaterolo aiuta chi è affetto da BPCO a mantenersi attivo, riducendo i sintomi e le difficoltà legate all'attività fisica. Nello studio osservazionale OTIVACTO abbiamo osservato un effetto simile; tiotropio/olodaterolo ha migliorato la capacità dei pazienti di mantenersi attivi nella vita quotidiana”.

L'aderenza alla terapia di mantenimento è essenziale per il successo terapeutico nella BPCO. La capacità di inalare nel modo corretto dall'inalatore riveste un ruolo fondamentale, perché è importante che il farmaco penetri profondamente nei polmoni e possa raggiungere le piccole vie aeree.

Nello studio OTIVACTO oltre l'80% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto o molto soddisfatto dell'esperienza inalatoria e della comodità d'uso del dispositivo inalatore Respimat oltre che della terapia con tiotropio/olodaterolo nel suo complesso.

Fibrosi polmonare idiopatica, novità diagnostiche e terapeutiche

Fibrosi polmonare idiopatica, nuove linee guida 2018 discusse all'ERS

Pirfenidone nella fibrosi polmonare Idiopatica: evidenze real world di efficacia e sicurezza in vari sottogruppi di pazienti

Fibrosi polmonare idiopatica, aggiunta di sildenafil a nintedanib non aggiunge beneficio in alcuni pazienti

Fibrosi polmonare idiopatica, nintedanib rallenta la progressione anche nel lungo termine. Dati a 4 anni presentati a ERS 2018

Fibrosi polmonare idiopatica, nuove linee guida 2018 discusse all'ERS

Al congresso annuale della *European Respiratory Society* (ERS) che si è tenuto a Parigi, si è parlato anche delle linee guida del 2018 condivise tra ATS/ERS/JRS e ALAT sulla diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica, aggiornate rispetto alla precedente versione risalente al 2011.

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia che colpisce i polmoni, progressiva e fatale, che rientra nel gruppo delle malattie rare e in Italia riguarda oltre 10 mila pazienti.

Fa parte del gruppo eterogeneo delle malattie polmonari interstiziali (ILD, interstitial lung disease) e ha un percorso diagnostico non semplice, che spesso richiede oltre due anni dalla prima visita medica effettuata per sintomatologia di pertinenza pneumologica.

La IPF è stata definita nel 2000 come una specifica forma di ILD cronica, progressiva, fibrosante e di causa sconosciuta, limitata ai polmoni, che si verifica principalmente nei soggetti più anziani. È associata al pattern radiologico e/o istopatologico definito UIP (usual interstitial pneumonia) ed è caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzionalità polmonare, con una prognosi infausta.

Nel 2011, l'American Thoracic Society (ATS), l'European Respiratory Society (ERS), la Japanese Respiratory Society (JRS) e la Latin American Thoracic Society (ALAT) hanno collaborato allo sviluppo di linee guida che hanno fornito criteri diagnostici per l'IPF sulla base dei risultati radiologici e istologici. Alla luce dei risultati di diversi studi osservazionali e randomizzati sono state



Prof. Venerino Paoletti

Fibrosi polmonare idiopatica, le nuove linee guida diagnostiche

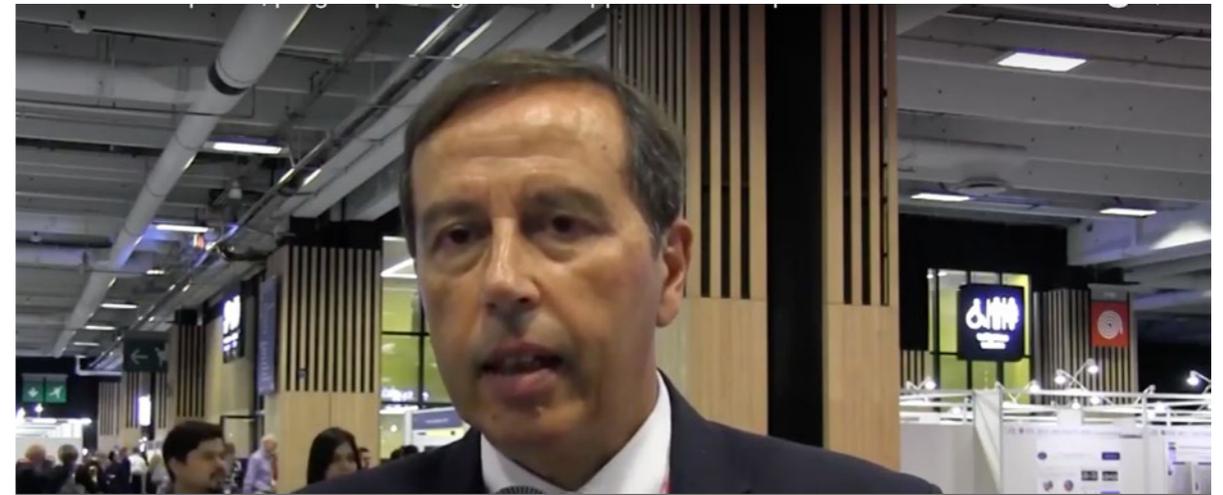
 **GUARDA IL VIDEO**

migliorate con la nuova versione, in modo da superare alcune importanti limitazioni nella pratica clinica che sono emerse negli ultimi sette anni.

Principali modifiche delle nuove linee guida

Un comitato multidisciplinare di esperti di IPF ha valutato le evidenze e formulato le raccomandazioni, aggiornando i criteri diagnostici per l'IPF. I precedenti pattern di polmonite interstiziale usuale sono stati aggiornati a UIP probabile, UIP indeterminata e diagnosi alternativa.

«Queste nuove linee guida dicono molto di più sull'importanza della TAC ad alta risoluzione, sull'importanza dell'approccio multidisciplinare e sul ruolo del clinico, sempre più fonamen-



Prof. Alfredo Sebastiani

Fibrosi polmonare idiopatica, progetti per migliorare il rapporto medico-paziente

tale nel discriminare tra le forme idiopatiche e quelle dovute a cause note», ha detto ai nostri microfoni **Venerino Paoletti**, segretario della Clinical Assembly European Respiratory Society. «Dicono inoltre che è possibile iniziare a pensare ad approcci invasivi meno impegnativi, soprattutto in confronto alla biopsia polmonare chirurgica».

Per i pazienti con diagnosi recente di IPF che, tramite la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), hanno un pattern UIP probabile, UIP indeterminata e diagnosi alternativa, sono state formulate raccomandazioni condizionali per condurre una biopsia polmonare e il lavaggio broncoalveolare (BAL: broncho alveolar lavage). Data la mancanza di sufficienti evidenze, non è stata formulata alcuna raccomandazione in merito all'esecuzione della biopsia polmonare transbronchiale o della criobiopsia polmonare.

Al contrario, per i pazienti con diagnosi recente di IPF con un pattern radiologico chiaro di UIP, vengono fortemente sconsigliate la biopsia polmonare chirurgica, la biopsia polmonare transbronchiale e la criobiopsia polmonare, con una raccomandazione condizionale contro l'esecuzione di BAL.

GUARDA IL VIDEO

Riepilogo delle raccomandazioni

I pazienti adulti con recente diagnosi di ILD con cause apparentemente sconosciute sono clinicamente sospettati di avere fibrosi polmonare idiopatica (IPF) se hanno pattern sintomatici o asintomatici inspiegabili di fibrosi bilaterale in una radiografia del torace o una HRCT, crepitii inspiratori bibasilarli e un'età superiore a 60 anni. Le seguenti raccomandazioni riguardano i pattern ottenuti tramite HRCT toracica, quindi è necessario che i pazienti vengano sottoposti a questo esame per essere valutati.

Per pazienti adulti con ILD di recente diagnosi a causa apparentemente sconosciuta che sono clinicamente sospettati di avere una IPF:

- Si raccomanda di fare una cronologia dettagliata dell'uso di farmaci e delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD (dichiarazione condivisa).
- Si raccomanda di eseguire test sierologici per escludere la malattia del tessuto connettivo (CTD connective tissue disease) come potenziale causa di ILD (dichiarazione condivisa).

Per pazienti con ILD di recente diagnosi a causa apparentemente sconosciuta che sono clinicamente sospettati di avere IPF e hanno un pattern HRCT di UIP probabile, UIP indeterminata o diagnosi alternativa:

- Si suggerisce l'analisi cellulare del fluido BAL (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).
- Si suggerisce la biopsia polmonare chirurgica (SLB) (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).
- Il panel non ha fornito alcuna raccomandazione nei confronti della biopsia polmonare transbronchiale (TBBx).
- Il pannello non ha fatto raccomandazioni nei confronti della criobiopsia polmonare.

Per pazienti con ILD di recente diagnosi a causa apparentemente sconosciuta che sono clinicamente sospettati di avere IPF e hanno un pattern HRCT di UIP:

- Si suggerisce di NON eseguire analisi cellulari del fluido BAL (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).
- Si consiglia di NON eseguire SLB (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).

- Si consiglia di NON eseguire TBBx (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).
- Si consiglia di NON eseguire la criobiopsia polmonare (raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa).

Per i pazienti con ILD di recente diagnosi a causa apparentemente sconosciuta con sospetto clinico di IPF:

- Si suggerisce una discussione multidisciplinare per effettuare la diagnosi (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).
- Si consiglia di NON misurare la MMP (metalloproteinasi della matrice)-7, SP-D (proteina D del surfattante), CCL (chemochina ligando)-18, o KL (Krebs von den Lungen)-6 nel tentativo di distinguere la IPF dagli altri tipi di malattia polmonare interstiziale (forte raccomandazione, evidenza di qualità molto bassa).

Daide Cavaleri

Bibliografia

Raghu G et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis - An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.

[Leggi](#)



Pirfenidone nella fibrosi polmonare Idiopatica: evidenze real world di efficacia e sicurezza in vari sottogruppi di pazienti

In occasione del Congresso internazionale 2018 della European Respiratory Society (ERS), tenutosi dal 15 al 19 settembre a Parigi, in Francia, sono stati presentati nuovi dati real world relativi a pirfenidone che rafforzano i benefici apportati per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Questi risultati vanno a sommarsi al crescente corpus di evidenze indicanti che l'efficacia di pirfenidone nella pratica clinica quotidiana è in linea con quanto osservato negli studi randomizzati. Pirfenidone ha dimostrato di contribuire a preservare la funzionalità polmonare e a migliorare l'aspettativa di vita delle persone con IPF attraverso il rallentamento della progressione della malattia.

L'efficacia e la sicurezza di pirfenidone nell'IPF sono state appurate in cinque sperimentazioni cliniche internazionali, randomizzate e in doppio cieco, condotte su oltre 1.700 pazienti. L'esposizione cumulativa stimata per pirfenidone nell'arco di oltre sette anni di pratica clinica in tutto il mondo si attesta a 100.000 anni-paziente, il che ne riflette il profilo di efficacia e sicurezza ben definito nel contesto reale.

I risultati dello studio IRENE, sottomessi come late-breaking abstract al congresso ERS, sono stati accettati come oral presentation.



Prof. Anfredo Sebastiani

Efficacia e sicurezza sul pirfenidone nella IPF, conferme dalla real life italiana

 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio IRENE consiste in un'analisi osservazionale e retrospettiva dei pazienti trattati con pirfenidone nella pratica clinica in Italia. I pazienti che hanno proseguito il trattamento con pirfenidone per almeno 6 mesi (n = 379) sono stati inclusi nell'analisi da cui è emerso che soltanto il 10,5% e il 16% dei pazienti hanno evidenziato un declino della capacità polmonare rispettivamente a sei mesi e un anno, definito da una riduzione della capacità vitale forzata FVC superiore al 10%.³ Lo studio IRENE intendeva inoltre stabilire se l'efficacia di pirfenidone variasse in base a sesso, età, presenza di enfisema o di un pattern possibile all'HRCT.

L'analisi ha dimostrato che l'efficacia di pirfenidone nel ritardare la progressione della malattia è risultata costante in tutti i sottogruppi predefiniti, compresi i pazienti con enfisema o pattern possibile all'HRCT.

“Questi nuovi dati presentati al congresso ERS garantiscono ai pazienti e ai rispettivi medici che l'efficacia e la tollerabilità di pirfenidone nella real life sono in linea con i solidi dati clinici che ne hanno avvalorato l'approvazione.” - ha dichiarato il professore Carlo Vancheri Ordinario di Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Catania e Direttore del Centro di Riferimento Regionale per le Interstiziopatie Polmonari e Malattie Rare del polmone, AOU "Policlinico Vittorio Emanuele" di Catania.

“I dati ricavati dalle sperimentazioni registrative e dalle analisi real world avallano ulteriormente l'uso di pirfenidone come opzione terapeutica consolidata per il trattamento di una vasta gamma di pazienti affetti da IPF da lieve a moderata, indipendentemente dall'età, dal sesso o da altre caratteristiche”.

“Siamo orgogliosi dei dati presentati durante il congresso dell'ERS su pirfenidone - afferma Alessandra Ghirardini Roche Rare Diseases Medical Unit Head - un'ulteriore conferma dell'efficacia di questo trattamento per la Fibrosi Polmonare Idiopatica. Da oggi anche in Italia le persone con IPF potranno beneficiare della nuova formulazione in compresse che permette di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere a sostegno di una migliore gestione della terapia.”

Oltre allo studio IRENE, altri dati tratti dal registro osservazionale PROOF, che include pazienti provenienti da Belgio e Lussemburgo, hanno evidenziato che durante i 24 mesi di follow-up la funzionalità polmonare è rimasta in gran parte stabile per

la maggioranza dei pazienti trattati con pirfenidone. I risultati osservati sono pienamente in linea con quelli delle sperimentazioni di fase III.

“I dati dello studio IRENE confermano che l'utilizzo del pirfenidone ha un profilo di efficacia e sicurezza nella real life che è sostanzialmente sovrapponibile a quello che si era visto nei trial clinici. Durante ERS sono stati presentati anche altri studi interessanti su pirfenidone ad esempio sulla possibilità in futuro di assumere il pirfenidone per via aerosolica che permetterebbe di ridurre drasticamente gli effetti collaterali del farmaco e quindi renderlo ancora più tollerabile” ha sottolineato, ai microfoni di pharmastar, la dr.ssa Sara Tomassetti, Dip. Toracico Area Vasta Romagna Ospedale GB Morgagni Forlì.

I dati presentati al congresso ERS 2018 includono anche uno studio retrospettivo condotto su pazienti affetti da malattie fibrotiche polmonari, IPF compresa, afferenti allo Swedish National Patient Register. I risultati hanno evidenziato che, all'interno della sottocoorte affetta da IPF (n = 270), l'aderenza media al trattamento con pirfenidone si è attestata al 100% a dimostrare la generale volontà dei pazienti di assumere il medicinale.

I benefici di pirfenidone sono così ampiamente dimostrati nell'ambito degli studi clinici, come la riduzione del rischio di ricoveri ospedalieri per cause respiratorie⁵ e di mortalità per ogni causa.

Bibliografia

Vancheri C, A Sebastiani, P Rottoli, et al. Effectiveness and tolerability of pirfenidone (PFD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from a large Italian practice cohort. Presentato al Congresso internazionale della European Respiratory Society, settembre 2018.

Fibrosi polmonare idiopatica, aggiunta di sildenafil a nintedanib non aggiunge beneficio in alcuni pazienti

Nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e con capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) gravemente compromessa ($\leq 35\%$) l'aggiunta di sildenafil a nintedanib, un trattamento standard per questa patologia, non ha apportato benefici significativi nello studio di fase III INSTAGE, appena presentato a Parigi in occasione del congresso della *European Respiratory Society* (ERS) e pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

Nessun miglioramento di qualità di vita e dispnea

La combinazione sildenafil-nintedanib, infatti, non ha migliorato né la qualità della vita (misurata con il St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) né la dispnea (misurata con lo University of California, San Diego, Shortness of Breath Questionnaire, UCSD-SOBQ) rispetto al solo nintedanib.

A 12 settimane, la variazione rispetto al basale del punteggio dell'SGRQ (endpoint primario dello studio) è risultata pari a -1,28 punti nel gruppo trattato con nintedanib e sildenafil contro -0,77 punti nel gruppo trattato con il solo nintedanib più un placebo (differenza -0,52; IC al 95% da -3,33 a -2,30; P = 0,72).

"La mia opinione personale è che vi sia un segnale di miglioramento dell'effetto nell'arco di 24 settimane, ed è probabile che lo studio fosse sottodimensionato e troppo corto per evidenziare una differenza statisticamente significativa" ha riferito il primo



Dott.ssa Sara Tomassetti

Fibrosi polmonare idiopatica, quali novità dalla ricerca farmacologica?

GUARDA IL VIDEO

firmatario del lavoro, **Fernando Martinez**, del Weill Cornell Medical College e del New York-Presbyterian Hospital di New York.

La variazione del punteggio totale dell'SGRQ a 24 settimane (uno degli endpoint secondari) è risultata di 0,23 punti nel braccio trattato con sildenafil contro 2,42 nel braccio di controllo (differenza pari a -2,19 punti; IC al 95% da -5,40 a 1,02). Tuttavia, Martinez ha avvertito che, essendo l'endpoint primario negativo, qualsiasi altro risultato dovrebbe essere valutato in questo contesto.



"È probabile che nintedanib abbia un effetto sulla qualità di vita in questi pazienti più compromessi e che l'effetto dell'aggiunta di sildenafil sia stato 'moderato', in questo setting" ha affermato l'autore.

Lo studio INSTAGE

Lo studio INSTAGE è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, controllato e in doppio cieco che ha coinvolto 274 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e con DLCO \leq 35%, assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con nintedanib 150 mg due volte al giorno (la dose standard) più sildenafil 20 mg tre volte al giorno oppure un placebo per 24 settimane.

I partecipanti non avevano più di 40 anni e la diagnosi della malattia non doveva essere stata fatta più di 6 anni addietro e doveva essere stata confermata entro 18 mesi da una Tac del torace ad alta risoluzione.

Le caratteristiche di base dei pazienti erano simili nei due gruppi. L'età media era pari a 70,3 anni nel gruppo trattato con ninte-

danib più sildenafil e 70 anni nel gruppo trattato con nintedanib più placebo, in entrambi i gruppi la maggior parte dei partecipanti erano uomini (rispettivamente, l'80,3% e il 77,9%) e bianchi (il 75,2% e il 69,9%). Inoltre, circa un terzo presentava enfisema al basale (il 37,2% e il 33,1%) e più della metà non era mai stato trattato prima con nintedanib (il 55,5% e il 64%).

Nella sua presentazione al congresso europeo, Martinez ha evidenziato che il trial è stato progettato, anche in termini di potenza statistica, sulla base di dati preliminari dello studio STEP-IPF (Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), ma il braccio di controllo in quel trial prevedeva l'uso del solo placebo, non associato ad alcuna terapia anti-fibrotica, in quanto quest'ultima non era ancora disponibile al momento dell'esecuzione dello studio.

L'aggiunta di sildenafil a nintedanib non sembra aver apportato alcun beneficio, oltre che sulla qualità della vita, nemmeno sul sintomo della dispnea, in quanto non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi di trattamento nella variazione rispetto al basale del punteggio dello UCSD-SOBQ (dove valori più alti equivalgono a più affanno) né a 12 settimane (1,46 punti contro 4,40; differenza fra i due gruppi -2,94; IC al 95% da -7,27 a 1,39) né a 24 settimane (4,44 punti contro 6,85 punti; differenza fra i due gruppi -2,41 punti; IC al 95% da -7,39 a 2,58).

Possibile beneficio su capacità vitale forzata e BNP

Invece, lo studio sembra suggerire che sildenafil possa offrire un beneficio in alcune misure della funzionalità polmonare, in particolare le variazioni della capacità vitale forzata (CVF) e dei livelli di peptide natriuretico cerebrale (BNP).

Infatti, la variazione media aggiustata rispetto al basale della CVF è risultata più favorevole nel braccio sperimentale rispetto

a quello di controllo sia a 12 settimane (7,0 ml contro -25,5 ml) sia a 24 settimane (-20,8 ml contro -58,2 ml).

Inoltre, un declino $\geq 5\%$ del valore previsto della CVF o il decesso si è verificato nel 31,4% di pazienti trattati con sildenafil contro il 50,7% dei pazienti trattati con il placebo (HR 0,56; IC al 95% 0,38-0,82). "Il segnale di miglioramento della CVF è stato inaspettato, ma è supportato dall'evoluzione dei dati meccanistici" ha detto Martinez.

Quanto ai livelli di BNP, la variazione a 24 settimane rispetto al basale è stata di -11,6 ng/l nel braccio trattato con sildenafil contro 39,7 ng/l nel braccio di controllo (differenza pari a -51,3 ng/l; IC al 95% da -85,1 a -17,6).

Rispetto agli studi precedenti non sono emerse nuove problematiche di sicurezza associate a nintedanib in monoterapia in questi pazienti (nei trial precedenti il farmaco era stato studiato in pazienti meno gravi).

Il numero di decessi per qualsiasi causa è risultato simile nei due bracci (14 in quello sperimentale e 15 in quello di controllo), così come il numero di quelli verificatisi durante il trattamento (rispettivamente 4 e 5) e quelli ritenuti correlati alla respirazione (11 e 12).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Kolb, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1811737.

[Leggi](#)



Fibrosi polmonare idiopatica, nintedanib rallenta la progressione anche nel lungo termine. Dati a 4 anni presentati a ERS 2018

I risultati di INPULSIS-ON, pubblicati su *Lancet Respiratory Medicine*, evidenziano che l'effetto di nintedanib nel rallentare la progressione della fibrosi polmonare idiopatica (IPF) persiste oltre i quattro anni.

I risultati indicano, inoltre, che l'efficacia di lungo termine di nintedanib nel ridurre l'avanzamento della malattia possa essere mantenuta nei pazienti che necessitano di aggiustamenti di dosaggio.

I risultati di questo studio di prosecuzione in aperto che ha coinvolto 734 pazienti sono in linea con quelli degli studi di Fase III INPULSIS e dimostrano che la terapia continuata con nintedanib, sino a 68 mesi, ha un profilo di sicurezza e tollerabilità gestibile, senza che siano emersi nuovi elementi relativi alla sicurezza.

Lo studio ha riguardato una vasta coorte di pazienti con IPF che hanno ricevuto nintedanib, questi risultati si aggiungono alle crescenti evidenze che indicano come il farmaco offra benefici a lungo termine nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

La Fibrosi Polmonare Idiopatica è una malattia polmonare rara, invalidante e dall'esito infausto, che colpisce circa 3 milioni di persone nel mondo. La patologia causa la progressiva formazione di tessuto cicatriziale a livello polmonare, con conseguente deterioramento continuo e irreversibile della funzionalità pol-

monare e delle difficoltà respiratorie. Col graduale progredire della malattia avanza il deterioramento irreversibile della funzionalità polmonare.

Le valutazioni della funzionalità polmonare descrittive d'efficacia dimostrano che il tasso annuo di declino della capacità vitale forzata (FVC) su 192 settimane è stato di -135,1 mL/anno. Questo è in linea con il tasso annuo di declino della FVC riscontrato nei pazienti trattati con nintedanib negli studi INPULSIS (-113,6 mL/anno nei pazienti trattati con nintedanib). I risultati degli studi clinici indicano che il declino della FVC nei pazienti a placebo con IPF e compromissione della funzionalità polmonare lieve o moderata al basale è di circa 200 mL su 1 anno.

Il tasso annuo di declino della FVC è stato costante, indipendentemente dall'età, dall'appartenenza a gruppo etnico, e dalla percentuale di FVC prevista all'inizio di INPULSIS-ON.

Il tasso di incidenza di riacutizzazioni in INPULSIS®-ON è stato simile a quello riscontrato nei pazienti trattati con nintedanib negli studi INPULSIS®, a ulteriore conferma dell'effetto del farmaco nel ridurre il rischio di riacutizzazioni. L'evento avverso più comune riscontrato durante INPULSIS-ON è stata la diarrea, come negli studi INPULSIS e TOMORROW, e ha comportato l'interruzione della terapia nel 4,7% e 10,2% dei pazienti che, rispettivamente, hanno continuato e cominciato nintedanib durante INPULSIS-ON.

I tassi di eventi cardiovascolari (eventi avversi cardiaci e vascolari maggiori, ad esempio, infarto o ictus) e di eventi emorragici corretti per l'esposizione alla terapia nei pazienti che hanno continuato o iniziato nintedanib in INPULSIS-ON sono stati simili a quelli osservati nei pazienti che hanno ricevuto placebo negli studi INPULSIS. Questi risultati sono anche in linea con i dati di sorveglianza post-marketing raccolti negli Stati Uniti nel primo anno dopo il lancio di nintedanib, come terapia per la fibrosi polmonare idiopatica.

Lo studio INPULSIS-ON

Iniziato nel 2012, INPULSIS-ON è stato uno studio di prosecuzione in aperto, di valutazione della tollerabilità, della sicurezza e dell'efficacia di nintedanib in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

I pazienti sono stati giudicati idonei a partecipare a questo studio se avevano completato uno dei due studi di 52 settimane INPULSIS.

L'obiettivo primario di INPULSIS-ON era quello di caratterizzare la sicurezza e la tollerabilità di lungo termine di nintedanib in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, con valutazioni cliniche e di laboratorio e la registrazione degli eventi avversi.

Gli endpoint esploratori d'efficacia hanno compreso il tasso annuo di declino della capacità vitale forzata (FVC) calcolato su 192 settimane, la variazione assoluta di FVC (mL) dal basale alla settimana 192, il tempo intercorso sino alla prima riacutizzazione e il tempo intercorso fino all'esito fatale.

Dei 734 pazienti trattati nello studio INPULSIS-ON, 430 avevano ricevuto nintedanib in INPULSIS e lo hanno continuato in INPULSIS-ON, mentre 304 avevano ricevuto placebo in INPULSIS e hanno iniziato nintedanib in INPULSIS-ON.

Bibliografia

Bruno Crestani, John T Huggins, Mitchell Kaye, Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON September 14, 2018 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4)

Micobatteriosi non tubercolari, è tempo di agire

Micobatteriosi non tubercolari, agire ora per cambiare lo sviluppo di questa infezione

NTM con interessamento polmonare, i problemi di medici e pazienti



Micobatteriosi non tubercolari, agire ora per cambiare lo sviluppo di questa infezione

Le micobatteriosi non tubercolari (NTM) polmonari rappresentano una malattia rara e negletta. Perfino il concetto di NTM è uno sviluppo relativamente recente e per lungo tempo non ci sono state linee guida che se ne occupassero, mentre quelle attualmente disponibili dell'American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) risalgono al 2007. Durante il congresso ERS di Parigi è stato dato spazio anche a queste infezioni proprio per condividere esperienze di centri più o meno grandi e pensare insieme a un futuro più roseo visti i recenti sviluppi grazie alla creazione di network anche a livello europeo.

Sfide attuali nella gestione delle NTM

Anche oggi, nel 2018, la gestione clinica dei pazienti con NTM presenta molte sfide: la mancanza di un consiglio specialistico affidabile per i medici che non vedono questi pazienti regolarmente, una generale mancanza di conoscenze (ciò che si fa è largamente basato su opinioni di esperti), l'assenza di paradigmi definiti, una multimorbilità complessa (tanti pazienti anziani, affetti da molte altre patologie), un decorso clinico davvero difficile da prevedere, tossicità dei farmaci utilizzati non trascurabile e difficile da gestire. Inoltre, il modo in cui viene gestita la malattia dipende dagli specialisti consultati e non è sorprendente che tra di essi non vi sia accordo su come gestirla.

NTM in aumento

Tuttavia, è chiaro che le NTM sono in aumento, come dimostrato da uno studio di popolazione in cui sono stati valutati l'entità e i trend delle ospedalizzazioni associate alle infezioni da NTM polmonari in Germania nell'arco di tempo fra il 2005 e il



Prof. Giovanni Sotgiu

Impatto delle micobatteriosi tubercolari e non tubercolari, importanza dei registri

GUARDA IL VIDEO

2011. Lo studio, pubblicato nel 2013 su BMC Infectious Diseases dimostra che la prevalenza delle ospedalizzazioni associate alle infezioni da NTM polmonari è in rapida crescita nel Paese e la condizione associata più frequentemente a tali infezioni è la broncopenumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Il quadro negli Stati Uniti è simile, così come in Canada e nel Regno Unito: in tutti questi Paesi, i dati mostrano un progressivo aumento del numero di pazienti colpiti da NTM.

Migliori prospettive per il futuro

Come ha sottolineato il prof. James Chalmers in un meeting dal titolo "NTM Management-Right Time, Right Now" durante il congresso ERS2018: "Nei prossimi 5 anni ci saranno opportunità uniche per migliorare la gestione delle NTM polmonari,



grazie allo sviluppo di nuovi farmaci e nuovi trial clinici multicentrici internazionali, a un interesse a stanziare fondi per studi specifici sulle NTM da parte di enti pubblici (per esempio i National Institutes of Health negli Stati Uniti), all'allineamento di iniziative cliniche internazionali, al fatto che oggi esistono registri sia negli Stati Uniti sia in Europa, che ci saranno nuove linee guida e che si sta finalmente entrando, anche in questo settore, in un'era di medicina basata sulle evidenze

I sette peccati mortali nella diagnosi e nella gestione delle NTM

Durante la sua presentazione, Chalmers ha illustrato un caso clinico semplificato nel box 1 in cui sono evidenziati i sette peccati capitali che spesso i clinici commettono nella diagnosi e nella gestione delle NTM.

“Innanzitutto i medici non hanno sospettato la presenza dell'infezione e hanno ignorato i segni clinici che potevano indirizzare verso una NTM; in più hanno aggiunto a terapie in atto altre terapie inefficaci, che potrebbero aver contribuito al rischio di infezione. Una volta appiccicata un'etichetta diagnostica, non l'hanno levata nonostante una scarsa risposta al trattamento.

Hanno poi diagnosticato la presenza di “bronchiectasie”, senza identificare una causa definitiva. Sia i radiologi sia i clinici non si sono accorti della presenza delle caratteristiche classiche della NTM nella Tac. Non sono stati ascoltati i dubbi della paziente. Infine, si è iniziata una terapia a lungo termine con un macrolide senza aver escluso una NTM, il che ha portato allo sviluppo di resistenza ai macrolidi” ha precisato Chalmers.

Il rischio di sviluppare resistenza ai macrolidi in pazienti affetti da una pneumopatia complessa da *Mycobacterium avium* è stato analizzato in uno studio retrospettivo monocentrico condotto presso lo University of Texas Health Center e pubblicato sull'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Analizzando le cartelle cliniche, gli autori hanno identificato 51 pazienti con infezione da *Mycobacterium avium* resistente ai macrolidi. Di questi, il 76% era stato trattato con un macrolide in monoterapia o in combinazione con un chinolonico. La resistenza ai macrolidi si è sviluppata in 12 pazienti su 303 ai quali era stato somministrato uno dei due farmaci raccomandati dall'*American Thoracic Society*.

Nella pratica clinica, il trattamento delle NTM è subottimale

Nella pratica clinica, il trattamento delle NTM è tutt'altro che ottimale. Lo dimostra, tra l'altro, una survey internazionale relativa a 1429 pazienti con NTM polmonare, condotta in cinque Paesi dell'Unione europea e in Giappone (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) che ha mostrato notevoli divergenze rispetto a quanto indicato dalle linee guida ed evidenziato che solo il 16,9% dei pazienti è stato trattato con il regime raccomandato (rifampicina/etambutolo/macrolide) per più di 6 mesi. Inoltre, è emersa un'ampia variabilità nelle percentuali di trattamento tra i diversi Paesi.

Eppure l'impatto delle NTM polmonari è elevato, in quanto queste infezioni si associano a una scarsa qualità della vita e a sintomi persistenti, spesso sono diagnosticate in ritardo e il trattamento utilizzato per curarle è gravato da una tossicità non trascurabile.

Aumentare la consapevolezza e innalzare gli standard terapeutici

Per migliorare la situazione, occorre da un lato aumentare la consapevolezza riguardo alle infezioni polmonari da NTM e, dall'altro, alzare il livello degli standard terapeutici.

“Sul fronte della consapevolezza, occorre provare che la NTM polmonare è importante, definire con precisione la reale prevalenza della malattia, educare i medici sul fatto che la NTM polmonare è qualcosa a cui devono prestare attenzione, incorporare le NTM anche in altre linee guida, oltre a quelle ATS/IDSA (GOLD e GINA, per esempio) e, non da ultimo, migliorare la diagnostica, anche molecolare, perché fare colture ripetute dell'espettorato si è dimostrato difficoltoso dal punto di vista pratico, specie in alcune realtà” ha aggiunto Chalmers.

Quanto agli standard terapeutici, bisogna innanzitutto definire quale sia la storia naturale della NTM polmonare non trattata, servono studi clinici controllati per definire quale sia il regime ottimale, occorre educare e fornire punti chiave per i consigli degli esperti.

Le sfide per i prossimi 5 anni

Quali saranno, dunque, le sfide da affrontare nei prossimi 5 anni nella gestione delle NTM?

Secondo Chalmers, nell'ambito del processo decisionale inerente alla terapia, bisognerà dimostrare quale sia l'impatto



prognostico del trattamento e in quali pazienti, capire meglio quando occorre iniziare il trattamento, trovare biomarcatori di risposta alla terapia e sviluppare indici di gravità della malattia, che sarebbero molto utili per stabilire qual sia il trattamento di scelta per un dato paziente.

Inoltre, bisognerà trovare farmaci più “puliti”, cioè più tollerabili in caso di trattamento prolungato, personalizzare maggiormente la durata della terapia e capire meglio quando la si può interrompere in determinati pazienti, prendere decisioni condivise fra i vari specialisti e con i pazienti, e definire meglio cosa si intende per successo terapeutico.

Un passo avanti verso cure migliori

Nel frattempo, un passo avanti verso una migliore gestione delle NTM polmonari è già stato fatto, grazie alla creazione del Clinical Patient Management System (CPMS) dello European Reference Networks (ERN) per le malattie complesse rare o a bassa prevalenza, online dal novembre 2017.

Il sistema è una piattaforma web-based, una sorta di piazza virtuale sulla quale i medici aderenti all'ERN possono incontrarsi e confrontarsi per discutere casi clinici reali, nonché ottenere

informazioni e consigli relativi alle cure per le malattie polmonari rare.

Lo strumento è finanziato dall'Unione europea ed è destinato a fare davvero la differenza nella gestione delle NTM polmonari.

Le NTM nel 2018

Inoltre, nel 2018 l'attività clinica e di ricerca sulla NTM polmonare sono state ferventi come mai prima d'ora, fatto testimoniato anche dalla presenza di svariate comunicazioni di alto profilo sulla malattia al congresso annuale della European Respiratory Society (ERS).

Oggi più che mai serve un lavoro collaborativo interdisciplinare e uno sforzo concertato per promuovere le best practice nella gestione della NTM polmonare.

Inoltre, i registri esistenti e i trial clinici in corso daranno un contributo determinante all'aumento delle conoscenze su quest'infezione nei prossimi 5 anni.

Alessandra Terzaghi, Emilia Vaccaro



Box - Un caso clinico emblematico

Nel 2008, una donna di 56 anni si presenta dallo pneumologo riferendo tosse e affanno. In precedenza la paziente era sana, in buona salute e aveva un BMI pari a 19. Non ha mai fumato e non ha una storia di malattie respiratorie, non produce espettorato e i test di funzionalità polmonare sono normali. La donna non soffre di infezioni respiratorie frequenti, ma lamenta la tosse persistente, a volte ha il fiato “incredibilmente corto” e si sente stanca. La radiografia del torace viene refertata come normale.

Il medico sospetta un reflusso gastroesofageo e prescrive un trattamento con PPI che sembra migliorare la tosse. Non viene effettuata alcuna Tac del torace.

La donna torna nel 2011, di nuovo lamentando la tosse. Questa volta l'affanno è peggiore della volta precedente e il medico di base ha documentato la presenza di respiro sibilante, prescrivendo alla paziente una terapia con corticosteroidi inalatori che ha prodotto un miglioramento dei sintomi, tale da indurla a non ripresentarsi all'appuntamento con lo specialista.

Nel 2014 viene inviata nuovamente alla clinica pneumologica perché la sua “asma” sta peggiorando, la tosse è più problematica e ora è produttiva. L'affanno è meno marcato, ma l'affaticamento interferisce con le sue attività quotidiane. Nel frattempo, la donna ha avuto due infezioni respiratorie che hanno

richiesto una terapia antibiotica, ma l'amoxicillina non sembra aver funzionato, mentre la claritromicina sì. La spirometria, in origine normale, mostra ora un'ostruzione del flusso d'aria.

La paziente viene sottoposta a una Tac con il seguente questo clinico: “tosse cronica su un background di asma. Ci sono evidenze di bronchiectasie?”. Il referto dice che, “come sospettato clinicamente, sono presenti estese bronchiectasie con alterazioni infiammatorie; no enfisema o pneumopatia interstiziale”.

Le colture dell'espettorato rilevano la presenza di *Haemophilus influenzae*. Le immunoglobuline sono normali e si esclude la presenza di aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Colture di NTM/AAFB non inviate. Si consegna alla paziente un opuscolo sulla fisioterapia respiratoria e si prescrive azitromicina 500 mg tre volte alla settimana.

Nel 2016 la donna torna ancora alla clinica pneumologica a causa di un peggioramento dei sintomi e “l'assenza di risposta a una terapia prolungata con macrolidi”. Per tutte e sei le volte l'espettorato è positivo per *Mycobacterium avium*, resistente ai macrolidi. Tac ripetute mostrano modificazioni bronchiectasiche nodulari più estese a livello del lobo medio e della lingua polmonare, senza cavitazione.

NTM con interessamento polmonare, i problemi di medici e pazienti

Ci sono diversi problemi aperti nell'ambito della gestione delle micobatteriosi non tubercolari (NTM) ad interessamento polmonare. In primis c'è scarsa conoscenza dell'infezione tra i medici, la diagnosi arriva spesso tardiva e non ci sono dei percorsi diagnostico-terapeutici per seguire il paziente. Per fortuna qualcosa si sta smuovendo, l'Italia è stata la prima nazione europea a costruire una piattaforma che registra i casi di NTM a livello nazionale e permette anche uno scambio di informazioni tra specialisti. Durante il congresso ERS di Parigi è stato presentato anche il primo registro Europeo sulle NTM che servirà a dare maggiore conoscenza di questa problematica e a migliorare la gestione dei pazienti nei vari Stati.

“L'infezione da NTM è sempre stata pensata come un'affezione dei pazienti immunodepressi come i pazienti con HIV in realtà nei pazienti bronchiectasici l'NTM è un patogeno importante; i dati italiani indicano circa il 5%-6% dei pazienti con bronchiectasie affetti da NTM” ha evidenziato ai nostri microfoni **Francesco Blasi** – Professore Ordinario Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Milano e Presidente Centro Studi Società Italiana di Pneumologia

“In termini di diagnosi la cosa più importante è fare in modo che qualsiasi professionista sanitario abbia il sospetto di micobatteriosi non tubercolare a livello polmonare. Il sospetto è ancora l'ambito in cui dobbiamo lavorare di più perché è il punto di partenza per la indagini microbiologiche e la gestione multidisciplinare che inquadra un paziente che ha un'infezione polmonare da NTM o una malattia polmonare da NTM tale da iniziare



Prof. Francesco Blasi

NTM con interessamento polmonare, dal registro italiano al quello europeo

GUARDA IL VIDEO

un trattamento farmacologico” ha sottolineato **Stefano Aliberti**, Professore associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio all'Università degli Studi di Milano e Pneumologo al Policlinico di Milano.

Nel nostro Paese, da un punto di vista burocratico-amministrativo, siamo lontani dall'ipotesi di un PDTA (percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale).

“Da un punto di vista clinico e scientifico ha proseguito Aliberti come per altre patologie croniche un percorso multidisciplinare dalla diagnosi al follow up non può che aumentare la qualità di cura del paziente. Per cui mettere per iscritto le procedure operative standard che un centro utilizza nella cura di un paziente

con NTM serve come autoregolamentazione del centro stesso e sia per offrire al paziente un chiaro percorso di cura. Poche sono le realtà che in Italia oggi possono offrire un percorso multidisciplinare di questo tipo anche se c'è la volontà di andare in questa direzione”.

In Italia da poco più di un anno è attiva un'iniziativa, denominata IRENE, incardinata nella fondazione IRCCS Ca Granda di Milano. “Fondamentalmente si tratta di un database, di un registro in cui i medici possono inserire i propri pazienti affetti da micobatteriosi non tubercolare con interessamento polmonare” ha spiegato Blasi.

“Partecipano a questo network-ha aggiunto Blasi- moltissimi centri italiani con il supporto della Società italiana di Pneumologia, dell'Associazione italiana degli Pneumologi Ospedalieri e delle Società di Malattie Infettive e di Microbiologia. Abbiamo messo insieme molte società scientifiche che aiuteranno con il loro supporto il lavoro di questo registro”.

IRENE ha come finalità quella di conoscere meglio la malattia, di mettere insieme i dati di centri diversi, per migliorare quella che è la gestione, dalla diagnostica alla terapia, dei nostri pazienti con NTM.

“È il primo registro in Europa-ha fatto notare Blasi- anche se durante il congresso ERS è stato annunciato la partenza del registro globale europeo che per una volta segue quello italiano e prende la case report form italiana e la porta in Europa.

Quindi ci sarà la possibilità da parte di tutta l'Europa di mettere insieme i dati dei pazienti con infezione da NTM”.

“IRENE nell'ultimo anno è diventato un network di operatori sanitari pneumologi, infettivologi, radiologi, fisioterapisti, micro-



Prof. Stefano Aliberti

Micobatteriosi non tubercolari polmonari,
dalla diagnosi tardiva alla necessità di fare network

GUARDA IL VIDEO

biologi, clinici che insieme ai pazienti stanno cercando di definire quali sono le necessità cliniche a cui dare una risposta. Per cui IRENE è una piattaforma in cui gli operatori sanitari cercano di mettere in atto progetti scientifici come l'osservatorio ma anche di carattere educativo per i pazienti ed i medici stessi e di advocacy in collaborazione con degli stakeholders ed enti regolatori nazionali e regionali al fine di aumentare la consapevolezza su questa malattia e poter attrarre medici che siano interessati alla cura di questi pazienti e creare dei percorsi di cura specifici” ha spiegato Aliberti.

A giugno c'è stata la prima riunione ad un anno dalla fondazione di IRENE dove hanno partecipato più di 40 rappresentanti di centri di pneumologia e malattie infettive su tutto il territorio nazionale; si sono creati dei gruppi di lavoro a livello di microbiologia clinica, di epidemiologia, di procedure operative standard che quest'anno avranno il compito di definire dei percorsi che possano essere condivisi non solo a livello locale ma anche a livello nazionale.

L'osservatorio è parte preponderante di questo network , che ad oggi ha arruolato più di 150 pazienti in tutta Italia e i cui dati sono stati presentati poche settimane fa a Milano durante una seduta di tesi di specializzazione e che hanno permesso di avere una idea generale dei primi pazienti.

“All'interno di IRENE c'è un'attività chiamata NTM Consilium-ha chiarito Aliberti- si tratta di una piattaforma online sul sito di IRENE a cui può accedere qualsiasi investigatore che può chiedere in maniera telematica in consiglio su un caso clinico reale a uno degli esperti. Tutti i dati sono anonimi e si possono ricevere uno o più risposte alle domande poste all'esperto. Già in Europa abbiamo avuto riscontro di attività del genere che sono importanti per una crescita personale di esperti e investigatori e soprattutto ai fini dell'implementazione dell'idea di network a livello nazionale che IRENE vuole fare”.

Come ha concluso Blasi: “Questi registri serviranno anche a fare uscire dal buio questa malattia; spesso non ci pensiamo, i medici non fanno gli esami adeguati per ricercare questa infezione e magari il paziente gira tanti medici finchè a qualcuno viene in mente. Quindi è importantissimo aumentare la coscienza dell'esistenza di questa malattia”.

Emilia Vaccaro



Altre novità dall'ERS

Tubercolosi multi-resistente, rilasciate le anticipazioni delle linee guida per il trattamento.
Nuovi farmaci e regime orale

Meno di un'ora per distinguere tra infezione batterica e virale: un nuovo test contro ricoveri e terapie antibiotiche inappropriate

Crescere i figli in mezzo al verde li renderà adulti con polmoni più sani

Azitromicina riduce mortalità e malattie respiratorie in neonati molto prematuri

Lo smog raggiunge anche la placenta

Paracetamolo in età pediatrica e rischio asma: alcuni geni sembrano essere coinvolti

Tubercolosi multi-resistente, rilasciate le anticipazioni delle linee guida per il trattamento. Nuovi farmaci e regime orale

Nel mese di agosto l'Oms ha rilasciato un aggiornamento delle linee guida per il trattamento della tubercolosi multi farmaco resistente (MDR-TB). Sono state emesse sotto forma di "comunicazione rapida" per sostituire prontamente quelle del 2016, alla luce delle nuove evidenze cliniche, e verranno ampliate nella versione definitiva prevista per la fine dell'anno. Se ne è parlato al congresso annuale della European Respiratory Society (ERS) che si è da poco concluso a Parigi.

«Le grandi novità sono l'uso di nuovi farmaci e un regime completamente orale», ha detto ai nostri microfoni **Giovanni Battista Migliori**, della Fondazione S. Maugeri di Tradate. «Ci sono alcuni nuovi farmaci, in particolare la bedaquilina, che è salita nella gerarchia ;è stato, inoltre, definito un gruppo A di molecole da usare in prima istanza, che comprendono i fluorochinoloni, la bedaquilina e il linezolid, che prima era in una categoria più bassa. Invece gli aminoglicosidici iniettabili, che sono efficaci ma hanno un profilo di maggior tossicità, sono stati declassati».

«Sulla base di nuovi dati che dimostrano come la bedaquilina riduca drammaticamente la mortalità - ha continuato Migliori - è stato deciso di passare a un regime completamente orale, relegando in secondo piano i trattamenti iniettivi. L'Oms ha utilizzato una analisi di un recentissimo studio pubblicato su Lancet, ha commissionato a un gruppo di esperti l'individuazione dei farmaci associati significativamente a un miglior risultato del trattamento e da questo è emersa la lista del gruppo A».



Prof. Giovanni Battista Migliori

Lineeguida OMS sul trattamento della tubercolosi multiresistenti, nuova classificazione dei farmaci

 **GUARDA IL VIDEO**

Modifiche chiave nei farmaci

Regime MDR-TB più lungo (18-20 mesi)

I farmaci sono stati raggruppati in tre categorie e classificati sulla base delle ultime evidenze relative al rapporto tra efficacia e sicurezza. Il gruppo rivisto di farmaci per la tubercolosi raccomandati per l'uso in regimi di MDR-TB più lunghi è presentato nella Tabella 1.

- **Gruppo A:** Farmaci a cui dare la priorità: levofloxacina / moxifloxacina, bedaquilina e linezolid
- **Gruppo B:** Farmaci da aggiungere successivamente: clofazimina, cicloserina/terizidone

GRUPPO	PRINCIPIO ATTIVO
Gruppo A: Farmaci a cui dare la priorità (a meno che non possano essere usati)	Levofloxacin o Moxifloxacin
	Bedaquilina
	Linezolid
Gruppo B: Farmaci da aggiungere successivamente (a meno che non possano essere usati)	Clofazimina
	Cicloserina o Terizidone
Gruppo C: Farmaci da includere per completare i regimi e quando gli agenti dei gruppi A e B non possono essere utilizzati	Etambutolo
	Delamanid
	Pirazinamide
	Imipenem-cilastatina o Meropenem
	Amikacina (o streptomycin)
	Etionamide o Protonamide
	Acido p-aminosalicilico

Tabella 1. Farmaci raccomandati per l'uso in regimi MDR-TB più lunghi

- **Gruppo C:** Farmaci da includere per completare i regimi e quando gli agenti dei gruppi A e B non possono essere utilizzati: etambutolo, delamanid, pirazinamide, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (streptomycin), etionamide/protonamide, acido p-aminosalicilico. I medicinali non più raccomandati sono la kanamicina e la capreomicina, dato il maggior rischio di fallimento del trattamento e la recidiva associata al loro uso in regimi MDR-TB più lunghi. L'uso di amikacina non ha mostrato un'associazione simile, sebbene si applichino gli stessi problemi di sicurezza degli altri iniettabili. Amoxicillina+acido clavulanico deve essere usato solo per accompagnare i carbapenemi.

Oltre alla classifica per il rapporto rischi/efficacia, la scelta è stata anche determinata da una preferenza per gli agenti orali rispetto a quelli iniettabili, i risultati del test di suscettibilità antimicrobica (AST), l'affidabilità dei metodi esistenti del test AST, i livelli di resistenza ai farmaci nella popolazione, la storia dell'uso precedente del farmaco in un paziente, la tollerabilità dei farmaci e le potenziali interazioni farmaco-farmaco.

Regime MDR-TB più breve (9-12 mesi)

- Lo studio STREAM Stage 1 ha dimostrato che, nei pazienti eleggibili, il successo del trattamento era simile tra i pazienti che ricevevano un regime MDR-TB più breve e un regime più lungo conforme alle precedenti raccomandazioni dell'Oms.

- In studi osservazionali, regimi MDR-TB più brevi simili a quelli studiati nello studio STREAM Stage 1 hanno mostrato una probabilità complessiva di successo paragonabile ai regimi più lunghi, con un minor rischio di interruzione del trattamento. Erano tuttavia associati a un maggior rischio di fallimento terapeutico e di recidiva, specialmente in presenza di resistenza ai farmaci chiave o quando i regimi più lunghi includevano uno o più farmaci del Gruppo A.

- Non ci sono evidenze per l'esecuzione di regimi MDR-TB più corti rispetto allo standard raccomandato nel 2016 (come bedaquilina o linezolid in sostituzione dell'agente iniettabile o levofloxacin in sostituzione di moxifloxacin).

Scelta del regime MDR-TB

Le opzioni terapeutiche per MDR-TB stanno diventando sempre più individualizzate come risultato delle innovazioni nella diagnostica, della crescente comprensione delle basi molecolari della resistenza ai farmaci e della farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci per la tubercolosi.

Dalla valutazione delle evidenze scientifiche emergono tre elementi chiave:

- La fattibilità di regimi di trattamento efficaci e completamente orali per la maggior parte dei pazienti.
- La necessità di garantire che possa essere esclusa la resistenza ai farmaci (almeno per i fluorochinoloni e gli iniettabili) prima di iniziare il trattamento, in particolare per il regime MDR-TB più breve.

- La necessità di un attento monitoraggio della sicurezza del paziente e della risposta al trattamento, oltre a una bassa soglia per passare i pazienti non responder o che manifestano intolleranza ad agenti alternativi e/o a nuovi regimi basati sui farmaci inclusi nella Tabella 1.

Daide Cavaleri, Emilia Vaccaro



Meno di un'ora per distinguere tra infezione batterica e virale: un nuovo test contro ricoveri e terapie antibiotiche inappropriate

Un nuovo semplice test potrebbe permettere di ridurre l'uso scorretto di antibiotici e i ricoveri ospedalieri, perché in grado di riconoscere rapidamente le infezioni virali. È quanto emerso dai risultati di uno studio condotto nei Pronto Soccorso nel Regno Unito e presentato al Congresso Internazionale della *European Respiratory Society*, recentemente svoltosi a Parigi.

Le infezioni respiratorie, prevalentemente causate da patogeni virali, rappresentano un peso significativo per i Sistemi sanitari nazionali. Una diagnosi precoce e precisa potrebbe consentire di prendere decisioni cliniche più veloci, come dimissioni o meno, uso di antibiotici, attuazione di misure preventive alla diffusione di infezioni nosocomiali, con un chiaro risparmio per il SSN ma anche un evidente beneficio per il paziente.

Si stima che il test, che richiede solo 50 minuti per dare risultati, potrebbe far risparmiare agli ospedali circa 2.500 euro per mancato ricovero, e aiuterebbe ad alleviare la considerevole pressione invernale sugli ospedali, sempre a corto di letti disponibili. Non meno importante, contribuirebbe a ridurre lo sviluppo di resistenza agli antibiotici.

Sono stati presentati al Congresso i dati raccolti sui primi 1.075 pazienti, presentatisi in PS tra il 15 gennaio e il 1° maggio 2018.

Tra questi, il 61% presentava uno o più virus, di cui il 56% quello dell'influenza e il 54% altri virus, come rinovirus, coronavirus, metapneumovirus e adenovirus, causa di problemi respiratori, in particolare nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica ostruttiva (BPCO).

I risultati dei test sono stati combinati con altri importanti fattori clinici, come i risultati delle radiografie del torace e la mancanza di prove di infezione batterica, in 387 pazienti. Da questi, sono stati identificati 121 soggetti potenzialmente idonei ad evitare il ricovero in ospedale e gli antibiotici.

"I risultati iniziali sottolineano il potenziale di questo test" spiega dottor Kay Roy, medico consulente in medicina interna generale e respiratoria presso il West Hertfordshire Hospitals NHS Trust, Watford, e docente onorario senior presso l'Università di Hertfordshire, Hatfield (Regno Unito), primo Autore. "Siamo stati in grado di identificare 121 pazienti che avevano infezioni virali, non avevano alcuna evidenza di infezione batterica, presentavano una normale radiografia toracica e solo modesti indicatori di infiammazione. Di questi, nel 25% dei casi è stato successivamente evitato il ricovero in ospedale e nel 50% gli antibiotici. Nessuno dei 30 pazienti che hanno evitato il ricovero in ospedale e a cui non sono stati prescritti antibiotici ha avuto esiti clinici avversi, il che è rassicurante".

Point of care respiratory viral testing (POCT)

Il *Point of care respiratory viral testing* (POCT) è un nuovo servizio che è stato lanciato al Watford General Hospital (UK) il 15 gennaio 2018. È un test rapido e semplice da eseguire; si tratta di inserire un tampone nella narice del paziente per raccogliere un campione di secrezioni dal retro del naso (1 minuto); il campione viene preparato e inserito in una macchina compatta per 3-5 minuti, che analizzerà e fornirà i risultati entro 43 minuti.

L'intero processo, dall'estrazione di un campione dal naso del paziente all'ottenimento di un risultato, dovrebbe durare meno di 50 minuti. "Questo si può tradurre in un impatto potenzialmente enorme sulla qualità dell'assistenza, migliorando il percorso del paziente consentendo di prendere decisioni informate e tempestive sulla gestione del paziente" commenta Roy. "Si tratta dello stesso test e della stessa tecnologia utilizzata nel nostro laboratorio di microbiologia, ma ora abbiamo portato l'apparecchiatura al capezzale del paziente. I risultati dei campioni inviati al laboratorio di microbiologia possono richiedere più di due giorni".

I vantaggi

"Quanto il test viene effettuato subito, subito dopo essere stati ricoverati al pronto soccorso" spiega Roy "il turnover dei letti migliora e si verificano meno chiusure dei posti letto a causa di infezioni virali. Questo è un risultato estremamente prezioso durante i periodi invernali, specialmente durante un'epidemia di influenza, quando i posti letto tendono a scarseggiare".

Il costo del POCT viene compensato evitando, ad esempio, quello dei test di laboratorio di microbiologia. Inoltre va aggiunto il risparmio derivato dal mancato ricovero.

Il futuro

Sta per iniziare uno studio controllato randomizzato nella comunità, in cui i medici di base, supportati da specialisti pneumologi,

potranno indirizzare i pazienti verso un centro comunitario per il POCT. Particolare attenzione potrà venir data ai pazienti con BPCO.

Paola Gregori

Bibliografia

Abstract no: PA2032, "Point of care respiratory viral testing (POCT): A novel service to target appropriate antimicrobial prescription and improve antibiotic stewardship", by Kay Roy et al; "Improving the outcomes of community-acquired pneumonia", poster discussion session, 08.30-10.30 hrs CEST, Monday 17 September, Room 7.2C.

Quick and easy test for viral infections reduces hospital admissions and antibiotic use.

[Leggi](#)



Crescere i figli in mezzo al verde li renderà adulti con polmoni più sani

Uno dei segreti per ridurre il rischio di problemi respiratori “da grandi” è quello di crescere in mezzo alla natura. Certo lo si sospettava, ma ora lo dimostra chiaramente uno studio presentato al Congresso internazionale della *European Respiratory Society*.

I bambini che hanno accesso a spazi verdi vicino alle loro case hanno infatti meno problemi respiratori, come asma e respiro affannoso, in età adulta; al contrario, quelli che sono esposti all'inquinamento atmosferico, crescendo, hanno maggiori probabilità di sviluppare problemi respiratori. Finora, si sapeva poco sull'associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da bambino e i problemi respiratori a lungo termine in età adulta.

Un grande studio internazionale, RHINESSA (Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia), ha indagato sulla salute polmonare in bambini e adulti in sette paesi europei, e per farlo ha raccolto informazioni sull'esposizione residenziale al “verde” e all'inquinamento atmosferico, dalla nascita in poi, dai diversi centri di studio. Sono dunque stati analizzati i dati ambientali del posto dove sono cresciuti oltre 5400 partecipanti di età compresa tra 18 e 52 anni, e quelli sull'inquinamento di oltre 4400 soggetti.

Nello studio si è voluto analizzare il numero di persone che soffrivano di:

- più di tre sintomi respiratori
- respiro affannoso grave (la persona ha sperimentato il respiro affannoso con affanno nell'ultimo anno ma non ha avuto un raffreddore)
- asma ad insorgenza tardiva (asma iniziata dopo i 10 anni di età).

Tra i sintomi respiratori sono stati inclusi:

- respiro affannoso o fischio al petto;
- respiro affannoso e dispnea;
- respiro affannoso o fischio senza raffreddore;
- costrizione toracica al risveglio;
- risveglio per improvvisa mancanza di fiato;
- risveglio a causa della tosse;
- attacco di asma;
- assunzione di farmaci per l'asma.

Per valutare la salubrità dell'aria, i ricercatori hanno calcolato l'esposizione media annuale a tre inquinanti atmosferici, $PM_{2,5}$ e PM_{10} e il biossido di azoto (NO_2), dalla nascita di un bambino fino al raggiungimento della maggiore età. PM_{10} e $PM_{2,5}$ sono particelle atmosferiche (PM) che hanno un diametro inferiore a 10 o 2,5 micrometri rispettivamente: per fare un esempio, $PM_{2,5}$ è circa il 3% del diametro di un capello umano. Le polveri di PM_{10} possono provenire da emissioni industriali, dei veicoli e da abrasioni dei pneumatici in gomma.

Le più fini, $PM_{2,5}$, provengono da centrali elettriche, autoveicoli con motore a combustione interna, aerei, legna per uso domestico, incendi boschivi o agricoli, eruzioni vulcaniche e tempeste di sabbia. Motori a combustione interna e la combustione di combustibili fossili (come il carbone) sono alcuni dei principali responsabili dell'emissione di NO_2 . Contestualmente i ricercatori hanno anche calcolato l'esposizione media annuale al “verde” in una zona di 100 metri intorno all'indirizzo di casa.

È emerso che 608 partecipanti (12%) ha avuto più di tre sintomi respiratori, 384 (7,7%) ha presentato respiro affannoso forte e 444 (9,4%) ha avuto un'asma ad insorgenza tardiva.

“Emerge che l'esposizione al verde durante l'infanzia è associata, in età adulta, a meno sintomi respiratori” spiega Ingrid Nordeide Kuiper (MD), del dipartimento di medicina del lavoro dell'Haukeland University Hospital, Norvegia “mentre quella agli inquinanti atmosferici a più sintomi respiratori e ad asma a insorgenza tardiva. Dobbiamo analizzare ulteriormente questi dati preliminari prima di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, è probabile che i nostri risultati amplieranno sostanzialmente le nostre conoscenze sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico e del verde, consentendo a medici, scienziati e politici di avere

documentate l'importanza dell'esposizione all'inquinamento e dell'accesso agli spazi verdi, in modo da contribuire a migliorare la salute pubblica. Condurremo inoltre ulteriori analisi per esaminare gli effetti dell'esposizione all'inquinamento atmosferico e al verde di generazione in generazione”.

Paola Gregori

Bibliografia

Abstract no: OA5185, "Lung health in adulthood after childhood exposure to air pollution and greenness", by I. Kuiper et al; oral presentation in "Effect of environmental exposure on lung function outcomes" session, 08.30-10.30 hrs CEST, Wednesday 19 September, Room 7.3M.



Azitromicina riduce mortalità e malattie respiratorie in neonati molto prematuri

I bambini nati molto prematuri hanno probabilità maggiori di ospitare batteri del genere *Ureaplasma* ma possono essere trattati in tutta sicurezza con azitromicina.

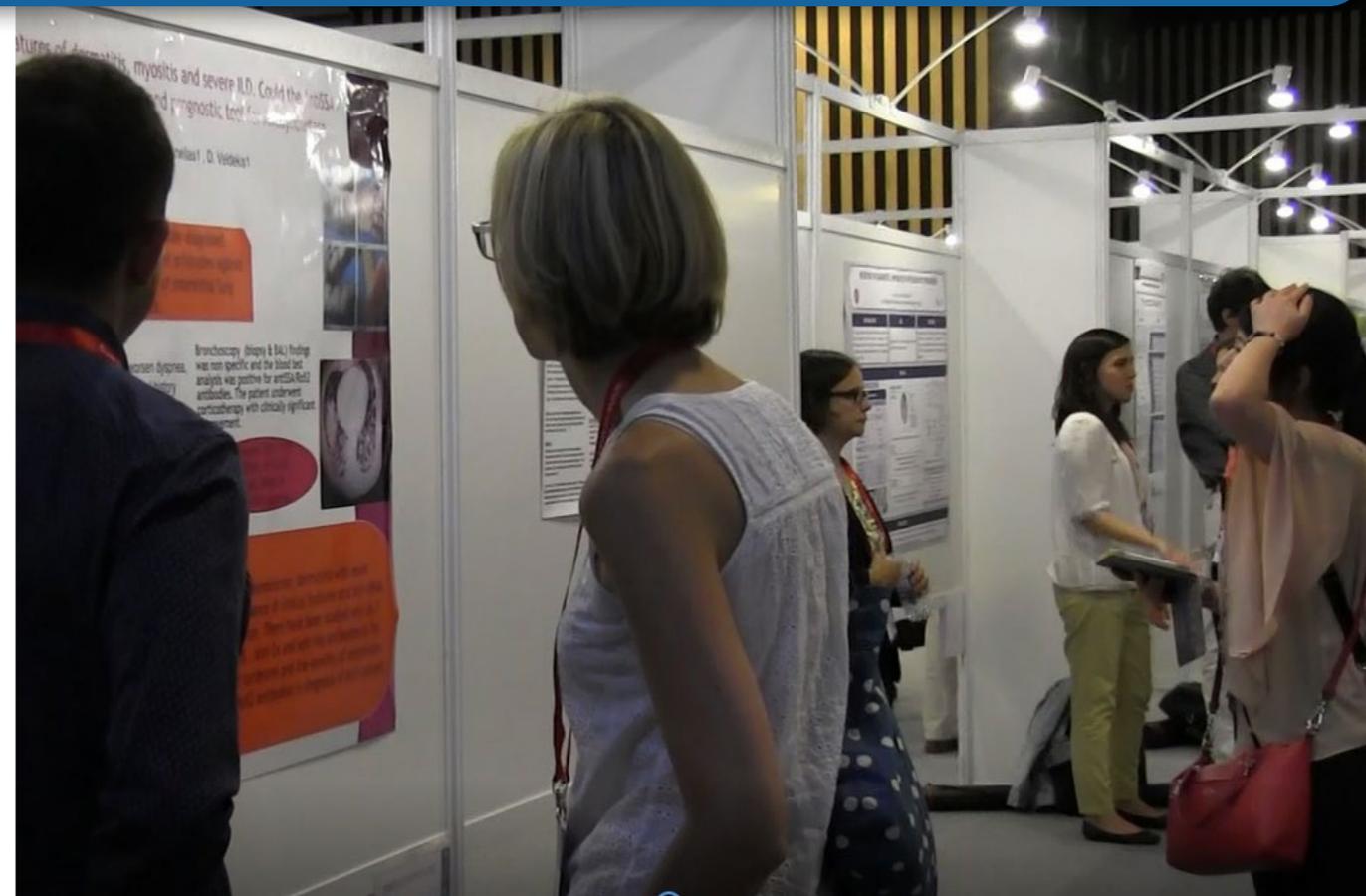
Sono queste le conclusioni di uno studio che verrà presentato domenica nel corso dell'edizione annuale del congresso ERS (European Respiratory Society), che si tiene quest'anno a Parigi (1).

Razionale e disegno dello studio

I batteri appartenenti al genere *Ureaplasma* sono spesso presenti a livello vaginale ma sono insolitamente piccoli e di difficile individuazione. Possono essere trasmessi al bambino durante la gravidanza o alla nascita e possono essere causa di infezione respiratoria nei neonati.

L'equipe di ricerca guidata dal prof.ssa Viscardi (University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA), autrice principale del lavoro che verrà presentato al congresso, studia da più di 20 anni l'associazione esistente tra la presenza di batteri del genere *Ureaplasma* e il riscontro di infezioni respiratorie e di displasia broncopolmonare.

Una domanda chiave che si sono posti è se la presenza di questo batterio possa essere considerata causa di malattia nei neonati e, quindi, se la sua eradicazione sia in grado di migliorare gli esiti clinici in questi neonati molto prematuri.



A tal scopo, l'attenzione del gruppo di ricerca si è focalizzata su un gruppo di 121 bambini nati tra la 24esima e al 28esima settimana di gestazione (circa 6 mesi).

Questi sono stati divisi in due gruppi di trattamento che prevedevano, rispettivamente, il ricorso all'antibiotico azitromicina per 3 giorni (20 mg/kg al giorno), oppure a un placebo.

Tutti i piccoli pazienti dello studio sono stati sottoposti a screening per la presenza di batteri del genere *Ureaplasma* a livello delle secrezioni nasali e delle trachee prima e dopo il trattamento assegnato, e seguiti nel corso del primo anno di vita.



ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2018 PARIS France, 15-19 September



Risultati principali

I ricercatori hanno osservato che il 36% di tutti i bambini dello studio erano positivi ai batteri del genere *Ureaplasma*, per salire al 45% considerando quelli nati più prematuri tra la 24esima e la 26esima settimana di gestazione.

Rispetto ai neonati senza infezioni o esclusivamente portatori dei batteri appartenenti al genere *Ureaplasma*, identificati a livello delle secrezioni nasali, quelli molto prematuri, con positività batterica alla nascita a livello tracheale, hanno mostrato minori chances di sopravvivenza (71% vs. 90% e 100%), Non solo: questi ultimi sono andati incontro più frequentemente a displasia broncopolmonare e ad altri problemi respiratori durante il primo anno di vita (67% vs. 50% e 21%).

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati nell'abstract del lavoro, i ricercatori sottolineano come lo studio avvalorò il ricorso ad un ciclo di antibiotico terapia della durata di 3 giorni con azitromicina, in ragione della sua efficacia e sicurezza nell'eradicare i batteri del genere *Ureaplasma* in bambini nati molto prematuri.

Ciò detto, non si sono sottratti all'obbligo di consigliare cautela nell'interpretazione di questi dati in ragione delle piccole dimensioni dello studio.

Nel tentare di dare un'interpretazione di quanto osservato, la prof.ssa Viscardi ha aggiunto di ritenere che "...i batteri del genere *Ureaplasma* siano in grado di interagire con le difese immunitarie materno-infantili, portando all'instaurarsi di un processo infettivo cronico con infiammazione persistente. Sarebbe questo evento a portare, successivamente, ad anticipare i tempi del parto o ad una rottura precoce delle membrane, In un bambino nato prematuro, l'infiammazione altera lo sviluppo del polmone immaturo, contribuendo all'insorgenza di displasia broncopolmonare".

"Questo studio – aggiunge la prof.ssa Viscardi – mostra che le infezioni respiratorie sostenute dai batteri del genere *Ureaplasma* sono molto comuni in neonati molto prematuri, al punto da dover indurre i clinici a prendere in considerazione la possibilità di sottoporre a test per questa infezione tutti i neonati a rischio. Inoltre, lo studio suggerisce l'efficacia e la sicurezza di un ciclo di antibiotico terapia con azitromicina, pur ancora in assenza di evidenze sufficienti tali da raccomandarne il ricorso come pratica di routine nel trattamento delle infezioni respiratorie sostenute dai batteri del genere *Ureaplasma*".

"Per queste ragioni – conclude la prof.ssa Viscardi – continuerà il follow-up dei pazienti di questo studio, auspicando la possibilità di implementare un trial clinico di dimensioni più adeguate per confermare la capacità di azitromicina di migliorare gli esiti clinici nel lungo termine".

Ad ulteriore commento dei risultati di questo studio, il prof. Welte (Hannover University in Germany e presidente ERS), non direttamente coinvolto nel lavoro, ha così affermato: “Non esiste ancora, allo stato attuale, un consenso tra gli specialisti in medicina neonatale sulla necessità di effettuare test per la presenza di batteri del genere Ureaplasma o se somministrare trattamenti adeguati alla loro eradicazione, in caso di accertamento della loro presenza. Questi batteri, infatti, non sono ancora considerati nei test laboratoristici di routine, anche perchè la loro presenza non è considerata pericolosa nelle persone sane”.

“I risultati di questo studio, tuttavia – aggiunge – suggeriscono come, in bambini nati molto prematuri, questa infezione sia legata a displasia broncopolmonare e ad una mortalità più elevata”.

“Pertanto – conclude il prof. Welte – sono necessari trial clinici di dimensioni più ampie in grado di chiarire l'importanza dell'individuazione dei batteri del genere Ureaplasma nei neonati prematuri e, in tal modo, di verificare che il trattamento con antibiotici sia efficace. Per il momento, dunque, il trattamento con antibiotici non dovrebbe essere utilizzato come pratica di routine”.

Nicola Casella

Bibliografia

Abstract no: OA301, “Azithromycin (AZM) reduces death or severe respiratory morbidity at 12 month adjusted age (AA) in Ureaplasma-positive intubated preterms”.



Lo smog raggiunge anche la placenta

Per la prima volta uno studio, presentato nel corso dell'edizione annuale del congresso ERS, in svolgimento a Parigi, ha documentato come la protezione placentare del feto sia minacciata dal particolato inquinante atmosferico, che sta raggiungendo l'organo placentare (1).

La novità dello studio risiede nel fatto che, mentre studi precedenti avevano già ipotizzato l'esistenza di legami tra l'esposizione delle donne in gestazione all'aria inquinata e il rischio di nascite premature, sottopeso, nonché di mortalità neonatale e di problemi respiratori nell'infanzia, il nuovo lavoro suggerisce che tali associazioni si verificano in quanto il particolato inquinante raggiunge la placenta attraverso il circolo sanguigno.

Razionale e disegno dello studio

Lo studio, condotto dall'equipe di ricerca del prof. Grigg (Queen Mary University, Londra) ha preso le mosse dalla presenza di dati già esistenti in letteratura che attribuiscono all'inquinamento ambientale un ruolo di non poco conto nell'influenzare lo sviluppo sia nella fase fetale che dopo la nascita.

Quello che i ricercatori hanno voluto verificare è se questi effetti possono essere ascritti al particolato atmosferico inquinante che si muove dai polmoni della gestante alla placenta. Fino ad ora, infatti, esistevano pochissime evidenze di un trasporto di queste particelle inalate dai polmoni al circolo sanguigno. Su questi presupposti, i ricercatori hanno reclutato 5 donne in gestazione residente a Londra e destinate a parto cesareo pianificato.



Le donne reclutate nello studio non erano fumatrici e nessuna di loro, nel portare con successo una prima gravidanza, aveva avuto particolari complicanze durante la prima gestazione. Nessuna di loro, inoltre, aveva negato il permesso ai ricercatori di effettuare studi sulle loro placente dopo il parto.

L'attenzione dei ricercatori si è focalizzata, in particolare, su un determinato tipo di cellule dell'organo placentare: i macrofagi placentari.

I macrofagi hanno una distribuzione ubiquitaria nell'organismo umano e sono parte integrante del sistema immunitario, lavorando all'inattivazione, mediante fagocitosi, di particelle potenzialmente dannose come i batteri o particolato inquinante. Inoltre, a livello placentare, i macrofagi aiutano anche a proteggere il feto dalle aggressioni esterne.

Risultati principali

I ricercatori hanno esaminato un totale di 3.500 cellule macrofagiche placentari, provenienti dalle placente delle 5 donne che avevano portato a termine la gravidanza, per effettuare un esame microscopico accurato.

In questo modo, hanno rilevato 60 cellule che contenevano 72 piccole aree di colore nerastro, attribuite a particolato carbonioso (quello derivato dalla combustione di carburanti fossili). In media, ciascuna delle 5 placente analizzate conteneva circa 5 micrometri quadrati di questa sostanza nera.

Nella seconda fase dello studio, i ricercatori hanno concentrato la loro attenzione sui macrofagi placentari provenienti da 2 placente, servendosi della microscopia elettronica, in grado di fornire dettagli e risoluzioni migliori.

Anche in questo caso, l'analisi ha documentato la presenza di materiale ritenuto associato a particolato inquinante carbonioso.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno tenuto a sottolineare come il loro sia stato il primo studio a fornire evidenze di un movimento delle particelle inquinanti atmosferiche inalate dai polmoni al circolo e, infine, alla placenta.

La professoressa Mina Gaga (Presidente ERS, nonché direttore medico e capo del Dipartimento Respiratorio presso l'Athens

Chest Hospital, Grecia) non direttamente coinvolta nello studio, ha ricordato come "...studi precedenti dimostrano che le donne in gravidanza che risiedono in città con elevato inquinamento atmosferico vanno più frequentemente incontro a problemi nel corso della gestazione, quali la riduzione della crescita fetale, le nascite di bambini prematuri e sottopeso. L'evidenza attuale suggerisce che non può essere escluso un incremento del rischio di nascite sottopeso anche a livelli di inquinamento ambientale inferiori ai limiti annuali raccomandati dalla UE".

"Questo nuovo studio – aggiunge – suggerisce un possibile meccanismo alla base dell'influenza negativa dell'inquinamento ambientale, nonostante l'esistenza di una protezione teorica a livello uterino. Ciò dovrebbe aumentare la consapevolezza nei clinici e nell'opinione pubblica degli effetti negativi dell'inquinamento ambientale nelle donne in gravidanza".

"Abbiamo bisogno, pertanto – conclude la prof.ssa Gaga – di politiche ambientali più restrittive per ridurre l'impatto dello smog sulla salute umana".

Nicola Casella

Bibliografia

Abstract no: PA360, "Late Breaking Abstract - Do inhaled carbonaceous particles translocate from the lung to the placenta?", Norrice Liu et al; Occupational and environmental lung diseases: asthma and the airways, 08:30 hrs CEST, Sunday 16 September, Paris Expo Porte de Versailles.



Paracetamolo in età pediatrica e rischio asma: alcuni geni sembrano essere coinvolti

L'impiego di paracetamolo durante i primi due anni di vita si lega ad un incremento del rischio di asma nella tarda adolescenza. Questa maggiore suscettibilità a problematiche di tipo respiratorio dipenderebbe da una particolare variante del gene della glutatione-transferasi GST (GSTP1), stando ai risultati di uno studio presentato a Parigi in occasione del congresso annuale ERS.

L'autrice principale dello studio, tuttavia, ha tenuto a sottolineare che lo studio è stato in grado solo di documentare l'esistenza di un'associazione tra l'impiego di paracetamolo e l'asma, non un ruolo etiopatogenetico del paracetamolo nell'indurre questa condizione respiratoria.

Lo studio ha anche dimostrato che un'altra variante genica del gene GST, GSTM1, sarebbe legata ad una riduzione della funzione polmonare.

Razionale e disegno dello studio

I geni GST contengono le istruzioni per fabbricare degli enzimi che utilizzano un antiossidante, glutatione, per “sequestrare” le tossine presenti nell'organismo e a livello polmonare. Questo meccanismo aiuta a prevenire il danno alle cellule e l'infiammazione.

“Paracetamolo, d'altro canto, consuma glutatione, riducendo la capacità dell'organismo di avere la meglio contro l'esposizione a sostanze tossiche – hanno spiegato i ricercatori -. Abbiamo ipotizzato, pertanto, che le persone che non possiedono un'atti-

vità enzimatica “a pieno regime” di GST si caratterizzano per la presenza di variazioni o delezioni genetiche comuni, che le rendono più suscettibili agli eventi avversi (AE) a livello polmonare derivanti dall'impiego del paracetamolo”.

Su questi presupposti è stato disegnato lo studio, che ha voluto verificare la correttezza dell'ipotesi sopra descritta su un campione di 620 soggetti pediatrici che erano stati seguiti dalla nascita fino al compimento dei 18 anni, facenti parte del Melbourne Atopy Cohort Study.

Questi erano stati reclutati prima della nascita in quanto considerati, potenzialmente, a rischio elevato di sviluppo di malattia di natura allergica, avendo almeno un familiare (madre, padre o





sibling) affetto da patologie di questo tipo (asma, eczema, febbre da fieno o allergia alimentare severa).

Dopo la nascita, un'infermiera ha telefonato ogni mese alle famiglie coinvolte per i primi 15 mesi, e poi a 18 mesi e, infine, a 2 anni, per chiedere per quanti giorni delle settimane precedenti era stato assunto paracetamolo dai loro figli.

Raggiunta la maggiore età, questi soggetti sono stati sottoposti a raccolta di un campione ematico e della saliva, al fine di testarlo per la presenza di varianti dei geni GST: GSTT1, GSTM1 e GSTP1. Inoltre, sono stati sottoposti a visita clinica per accertare la presenza di asma, nonché a test spirometrico per misurare la quantità di aria inalata ed esalata con il respiro, tramite boccaglio.

Risultati principali

I ricercatori hanno osservato che una variante del gene GSTP1, GSTP1 Ile/Ile (nella quale l'aminoacido isoleucina è ereditato da entrambi i genitori) era associata ad un rischio maggiore di sviluppare asma al compimento della maggiore età.

Nello specifico, "...nei soggetti pediatrici portatori di questa variante genica, il rischio di sviluppare asma è risultato 1,8 volte più elevato in concomitanza con ciascun raddoppiamento dei giorni di esposizione al paracetamolo rispetto a quelli meno esposti – hanno scritto i ricercatori nell'abstract del lavoro. Per contro, l'incremento dell'esposizione al paracetamolo nei soggetti pediatrici portatori di altri tipi di GSTP1 non ha alterato il rischio di asma".

Lo studio ha anche documentato la presenza di effetti del trattamento con paracetamolo in soggetti pediatrici che erano portatori di una variante del gene GSTM1, che ha una parte non funzionante.

In questi individui, il crescente impiego di paracetamolo è risultato associato con riduzioni piccole, ma significative, del tasso di aria esalata in un secondo a 18 anni.

Non è noto se la relazione documentata tra impiego di paracetamolo e funzione polmonare sia clinicamente importante.

Inoltre, è stata documentata, con evidenza debole, l'esistenza di un'associazione tra l'impiego di paracetamolo nei primi due anni di vita con la riduzione della funzione polmonare nell'adolescenza, indipendentemente da quali fossero le varianti dei geni GST di cui questi individui erano portatori.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come lo studio fornisca evidenze ulteriori di un possibile effetto negativo derivante dall'impiego di paracetamolo nell'infanzia in soggetti con profili genetici particolari, e come tale misura possa rappresentare una possibile causa scatenante di asma.

Tuttavia, al contempo, hanno evidenziato la necessità di confermare questi dati con altri studi e di comprendere meglio quanto osservato, prima di influenzare e cambiare, eventualmente, le linee guida correnti al riguardo.

“In letteratura si stanno accumulando evidenze crescenti di un'associazione tra la superfamiglia di geni GST, comprendente 3 classi principali – GSTM1, GSTT1 e GSTP1 – e l'insorgenza di alcune malattie quali neoplasie, asma, aterosclerosi, allergie, malattia di Alzheimer e di Parkinson – scrivono i ricercatori a conclusione dell'abstract del lavoro -. Il nostro studio si aggiunge a questo corpus di evidenze”.

Più prudente il commento del prof. Brusselle (Ghent University, Belgio, decano dell'ERS Council), non coinvolto direttamen-



te nel lavoro: “Lo studio suggerisce che alcuni individui con alcune varianti dei geni GST potrebbero essere maggiormente suscettibili allo sviluppo di eventi avversi respiratori a seguito dell'impiego di paracetamolo nei primi anni di vita. L'ipotesi è intrigante e merita di essere verificata ed approfondita. (...) Va però anche detto che l'associazione osservata tra l'impiego di paracetamolo nella prima infanzia e l'incremento del rischio di asma nell'adolescenza, soprattutto in quei soggetti con varianti genetiche disfunzionali dei geni GST, non rappresentano la prova dell'esistenza di una relazione causa-effetto. Infatti, l'associazione osservata potrebbe essere ascritta a fattori confondenti, come il numero più ridotto di infezioni a carico del tratto respiratorio inferiore causate da virus nella prima infanzia, che sono trattate con paracetamolo e sono state legate all'asma”.

Nicola Casella

Bibliografia

Abstract no: OA3309, “GST genotypes modify the association between paracetamol use in early life and lung function at 18 years”, by Xin (Daisy) Dai et al; “Recent insights in childhood cancer and wheezing”



Dove la scienza può arrivare.



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 2018



Nicola Casella



Davide Cavaleri



Paola Gregori



Giorgio Ottone



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT