

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY INTERNATIONAL CONGRESS Londra, 3-7 settembre 2016

PDF INTERATTIVO



**129 PAGINE
25 ARTICOLI
20 VIDEO
1 AUDIO**



INDICE

→ FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	4
→ NTM	33
→ ASMA	51
→ BPCO	79
→ TUBERCOLOSI	104
→ VARIE	111



WELCOME



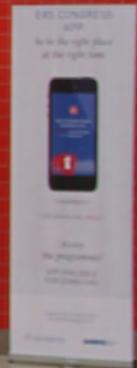
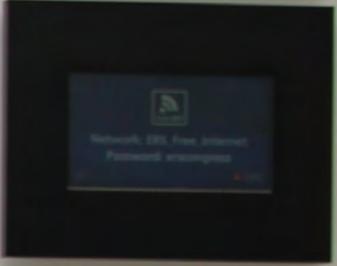
EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

INTERNATIONAL CONGRESS 2016

LONDON united kingdom, 3-7 september

ERSCONGRESS.ORG

↑
Platinum Suite
West Entrance
DLR Custom House
Car Parks



FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- Fibrosi polmonare idiopatica, diagnosi tardiva ma esistono caratteristiche tipiche identificative? 5
- Intervista ad Alessandro Giordani, presidente di “Un Respiro di Speranza, Associazione di Pazienti Onlus” 10
- Intervista a Rosalba Mele, presidente di “AMA fuori dal buio” Associazione Malati Autoimmuni Orfani Rari 13
- Fibrosi polmonare idiopatica, per pirfenidone dall’ERS conferme di efficacia e sicurezza a lungo termine 19
- Fibrosi polmonare idiopatica: dati positivi per il trattamento a lungo termine con nintedanib 27
- Ipertensione polmonare, riociguat utile se la risposta agli inibitori della PDE5 è inadeguata 31

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA, DIAGNOSI TARDIVA MA ESISTONO CARATTERISTICHE TIPICHE IDENTIFICATIVE?

È una patologia di cui ancora conosciamo poco e che in Italia colpisce ogni anno circa 16 persone ogni 100mila abitanti. Parliamo della Fibrosi polmonare idiopatica (IPF) di cui sono affetti prevalentemente uomini tra i 55 e 70 anni, sebbene si registrino anche diversi casi in età precoce e con familiarità. In questo articolo cercheremo di illustrare i più recenti sviluppi in tema identificativo e diagnostico di una patologia con caratteristiche molto aspecifiche.

A livello europeo, le stime parlano di circa 80.000 - 111.000 persone che attualmente soffrono di IPF e circa 35.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno (1). Si tratta di una malattia cronica, le cui cause sono ancora sconosciute; colpisce i polmoni comportando progressivamente, e in maniera imprevedibile, importanti problemi di respirazione, fino al punto di togliere letteralmente il fiato.

“Quello che ancora manca è la diagnosi precoce. Ancora oggi la malattia non si conosce appieno e il percorso che porta all’identificazione della fibrosi polmonare idiopatica è molto lento” ha dichiarato a Pharmastar Alessandro Giordani, presidente dell’Associazione “Un Respiro di Speranza”.

Secondo la British Lung Foundation (2) (BLF), che ha effettuato un’analisi epidemiologica in Gran Bretagna, il numero di persone con nuova diagnosi di IPF è cresciuto tra il 2004 e il 2012 con un aumento esponenziale negli ultimi anni (circa 9 casi su 100.000 nel 2004, rispetto a 12 casi su 100.000 nel 2012).



Tabella – Numero di pazienti diagnosticati con fibrosi polmonare idiopatica su 100.000 persone, anni 2004-2012.

Nei Paesi anglosassoni viene effettuato un monitoraggio molto preciso e l’aumento delle diagnosi, segnalato dalla BLF, è dovuto fondamentalmente alla combinazione di due fattori: da una parte la maggiore conoscenza di questa malattia che è stata meglio studiata, la pubblicazione di linee guida per la diagnosi che hanno chiarito soprattutto i pattern radiologici e dall’altra la disponibilità di nuovi trattamenti che danno una motivazione in più al medico per fare diagnosi.

Tra le linee guida, ricordiamo quella del Nice (National Institute for Health and Care Excellence) del 2013 su “Diagnosi e gestione dell’IPF sospetta” (3) in cui si precisa che il medico deve essere consapevole delle caratteristiche cliniche dell’IPF, avere una dettagliata storia medica del paziente ed effettuare una serie di test decisi da un team multidisciplinare per arrivare all’identificazione, alla prognosi e alla corretta gestione.

Il dott. Fabrizio Luppi, Direttore del Centro Interdipartimentale per le Malattie Rare del Polmone dell’AOU Policlinico di Modena, dà questa definizione scientifica ai campanelli d’allarme di IPF: “I sintomi precoci, tosse secca e dispnea durante lo sforzo fisico, sono molto aspecifici. Per tale ragione, spesso un paziente viene visitato da più medici prima di “ricevere” la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica, poiché è almeno necessaria l’esecuzione di una TAC del torace ad alta risoluzione per soddisfare il dubbio diagnostico; in casi più complessi è necessaria l’esecuzione di una biopsia polmonare chirurgica. La complessità diagnostica impone di rivolgersi a centri di eccellenza, cioè a “Centri per le malattie rare del polmone”.

Il primo nato in Italia è stato il Centro Interdipartimentale per le Malattie Rare del Polmone dell’AOU Policlinico di Modena (MaRP), fondato nel 2007 dal prof. Luca Richeldi. Qui lavora un’equipe di professionisti che consentono di diagnosticare e



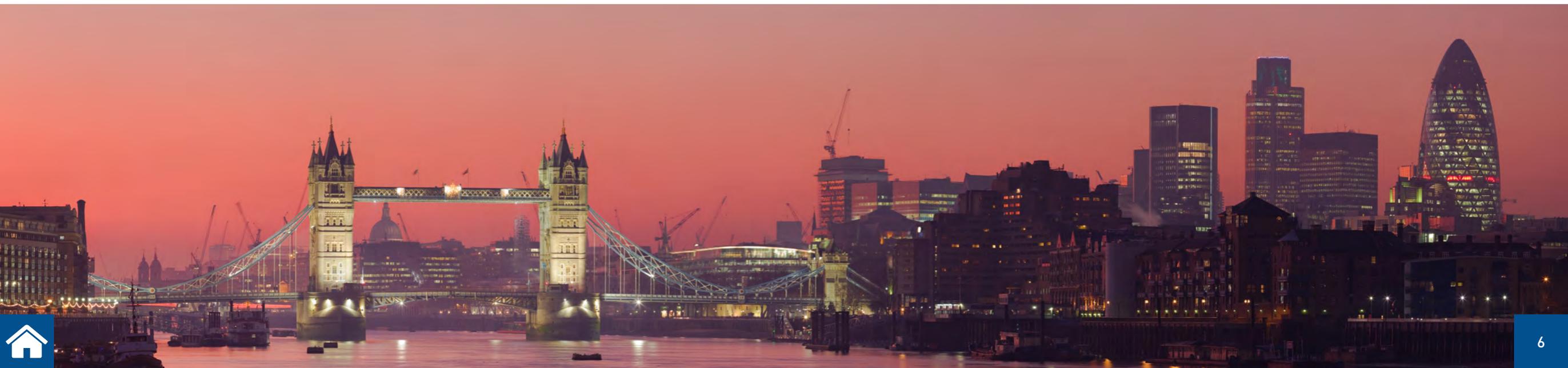
Prof. Venerino Poletti

Criobiopsia transbronchiale, precisione diagnostica nelle malattie polmonari diffuse

GUARDA IL VIDEO

trattare le malattie rare, fra cui la fibrosi polmonare idiopatica, secondo un approccio multidisciplinare.”

Non esiste un sintomo cardine che indirizzi il medico verso la diagnosi di questa patologia. «I nostri pazienti»-ha precisato ai microfoni di Pharmastar Rosalba Mele, presidente dell’Associazione AMA fuori dal buio «raccontano di un iniziale e progressivo senso di affaticamento: la fame d’aria e una tosse persistente sono i primi segni della malattia. Colpendo in età adulta, questi sintomi sono





Dr.ssa Sara Tomassetti

Pneumopatie infiltrative diffuse,
diagnosi e nuove possibilità di trattamento



Prof. Carlo Vancheri

Malattie respiratorie rare: novità da ERS 2016

GUARDA IL VIDEO

spesso confusi con segni dell'invecchiamento o di patologie più banali. I medici di famiglia dovrebbero, nel caso in cui i sintomi persistano, indirizzare sempre il paziente da uno specialista di malattie rare del polmone in quanto solo lui può escludere che si tratti di IPF attraverso esami mirati, come la TAC ad alta risoluzione».

Volendo riassumere le caratteristiche maggiormente frequenti in questi pazienti, troviamo: età superiore ai 65 anni, condizione di ex fumatore, affanno, dispnea da sforzo, tosse persistente, crepitii respiratori bilaterali all'auscultazione polmonare, spirometria normale o alterata in genere con un pattern restrittivo in genere ostruttivo.

GUARDA IL VIDEO

«Spesso i pazienti stessi capiscono che si tratta di un problema cronico, soprattutto se sono sportivi e conoscono bene il loro modo di respirare»-ha proseguito Mele.

Le prove di funzionalità respiratoria sono poco utili per la diagnosi (mentre sono d'aiuto per il monitoraggio), in particolare la spirometria semplice può essere addirittura normale in questi soggetti e la radiografia del torace, anche se positiva per la presenza di interstiziopatie, è molto aspecifica e in molti casi anche refertata come negativa nelle fasi iniziali.

ASCOLTA IL RESPIRO DI UN MALATO DI FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA



Lo strumento diagnostico per eccellenza e la TAC del torace ad alta risoluzione.

Rimane, comunque, fondamentale l'auscultazione del polmone, come evidenziato anche in una review del 2014 pubblica sul New England Journal of Medicine (4).

In particolare, durante l'auscultazione è importante identificare la presenza dei rantoli crepitanti a velcro che sono presenti nei pazienti più a rischio di avere una IPF; in questi pazienti è il caso di effettuare la TAC del torace ad alta risoluzione.

L'auscultazione del torace è uno strumento molto sensibile e specifico e servono medici esperti per effettuarla, che però purtroppo non visitano i pazienti nelle fasi precoci della malattia. Per tale motivo negli ultimi anni si stanno sviluppando anche delle tecnologie di registrazione e analisi automatica dei suoni che hanno come obiettivo un miglioramento dello screening e della diagnosi precoce di questi pazienti.

«Sul delicato problema della diagnosi ha sottolineato Mele- noi abbiamo iniziato un progetto con l'Università di Southampton utilizzando un software collegato a un semplice stetoscopio che permette attraverso l'auscultazione del polmone di individuare un suono, che si chiama suono a velcro, che da una prima diagnosi della malattia. La conferma la si ha con la TAC ad alta risoluzione e nei dubbi con la biopsia polmonare».

Anche un importante lavoro italiano di Sgalla G. et al, che lavora a Southampton insieme al prof. Richeldi, presentato al meeting 2016 dell'American Thoracic Society confronta l'auscultazione effettuata da una persona fisica a quella utilizzando un sistema automatico e ha confermato come questi nuovi sistemi di auscultazione sono specifici e selettivi nel riconoscere il suono di tipo a velcro e replicano le performance di clinici esperti.

Box 1 – Sistema automatizzato per l'identificazione del “suono a velcro”

Dalla collaborazione tra ingegneri e medici dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e dell'Università di Southampton (UK) si è potuto realizzare uno strumento per la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica.

Questo strumento identifica automaticamente i suoni a velcro confrontando l'analisi dei suoni con la tomografia del torace computerizzata ad alta risoluzione. I suoni vengono registrati con uno stetoscopio elettronico che registra i suoni polmonari elaborati da un particolare algoritmo in grado di rilevare la presenza del rumore a velcro. In questo modo possono essere identificate patologie polmonari in modo oggettivo e indipendente dall'esperienza e/o abilità del personale medico responsabile della diagnosi. Lo strumento quantifica la probabilità che la persona auscultata sia affetta da fibrosi polmonare idiopatica. Lo strumento non è invasivo, quindi non comporta problemi e disagi al paziente, e Fibrosi polmonare, Unimore inventa uno strumento per la diagnosi e l'algoritmo può essere eseguito su un comune personal computer, su un tablet o su uno smartphone.

La fibrosi polmonare idiopatica fa parte delle pneumopatie infiltrative diffuse e, come ha sottolineato la dr.ssa Sara Tomasetti del dip. Toracico Area Vasta Romagna Ospedale GB Morgagni Forlì, ai nostri microfoni durante il congresso ERS: «Ci sono novità diagnostiche che riguardano la genetica di queste patologie, sono stati pubblicati studi di grande interesse e sono in atto studi a livello mondiale per la genotipizzazione e fenotipizzazione della malattia che nei prossimi anni daranno risultati interessanti. Ad esempio, uno studio pubblicato di recente in cui si evince come la risposta a una determinata molecola che è

Box 2 – Criobiopsia transbronchiale, ce la racconta il prof. Venerino Poletti, segretario della Clinical Assembly European Respiratory Society, direttore dip. Toracico Romagna, ordinario Università di Aarhus Danimarca

È una tecnica che permette il prelievo di significative parti del polmone attraverso un approccio endoscopico. Il paziente viene intubato con un tubo rigido e poi attraverso una sonda che viene portata alla periferia utilizzando il fibrobroncoscopio congeliamo il polmone per 5-6 secondi ed estraiamo dei prelievi che misurano da 5 mm a 1 cm cosa che era fino a poco tempo fa impensabile.

Si riesce a fare un'analisi morfologica molto più precisa, essendo i campioni di grandi dimensioni, e serve per fare diagnosi delle malattie polmonari diffuse per sostituire la biopsia chirurgica con quella con criosonda (quella chirurgica è molto più invasiva ed è accompagnata da mortalità non trascurabile). Il prof. Venerino Poletti è stato il primo nel suo centro a sperimentare questa tecnica e ad oggi hanno una casistica di più di 600 diagnosi effettuate con questa tecnica innovativa anche in regime di day hospital. Permette di fare biopsia anche in soggetti che fino a poco tempo fa non erano sottoponibili a biopsia perché la variante chirurgica in questi pazienti poteva essere molto pericolosa. Questa metodica permette anche di impostare la corretta terapia al momento giusto. Per controllare l'eventuale complicanza emorragica viene spesso inserito anche un palloncino come bloccante bronchiale.

la N-acetilcisteina possa essere diversa in pazienti stratificati proprio in base alla mutazione genetica che essi portano. L'altro filone di ricerca molto interessante è quello della diagnosi mini-invasiva attraverso la criobiopsia transbronchiale che è una metodica che permette la diagnosi risparmiando a più dell'80% dei pazienti la biopsia chirurgica».

In conclusione, la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica rimane ancora nell'identificazione di questa patologia. Non esiste ad oggi l'identikit del paziente tipo ma alcune caratteristiche maggiormente presenti nei soggetti a rischio e crepitii polmonari, come il "suono a velcro", che solo uno specialista esperto riesce a identificare. Nei casi in cui non basti neanche la TAC, oggi attraverso la criobiopsia transbronchiale riusciamo ad avere una diagnosi certa, meno invasiva di quella chirurgica e molto precisa. La ricerca in ambito diagnostico continua e i nuovi sistemi automatici di auscultazione toracica si spera possano nei prossimi anni aiutare nel diagnosticare in maniera precoce questi pazienti.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

1. <http://www.fuoridalbuio.it/>
2. <https://www.blf.org.uk/support-for-you/idiopathic-pulmonary-fibrosis-ipf/statistics>
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>
4. Bohadana A. et al. *Fundamentals of lung auscultation*. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2053. doi: 10.1056/NEJMc1403766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849095>
5. Sgalla G. et al. *Validation Of A Method For Automatic Detection Of Lung Sounds In Fibrotic Interstitial Lung Disease*. http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6231

INTERVISTA AD ALESSANDRO GIORDANI, PRESIDENTE DI “UN RESPIRO DI SPERANZA, ASSOCIAZIONE DI PAZIENTI ONLUS”

Chi siete e come è nata l'associazione “Un Respiro di Speranza”?

L'associazione Onlus “Un Respiro di Speranza” è nata il 6 febbraio 2015 per opera di un gruppo di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, di cui faccio parte anche io. Ci incontravamo spesso nei corridoi dell'Ospedale San Camillo di Roma in attesa della visita dallo specialista e discutevamo delle principali problematiche di noi pazienti. In particolare discutevamo del fatto che ancora oggi è difficile raggiungere la diagnosi di malattia.

Incontrandoci spesso tra pazienti abbiamo sentito la necessità di riunirci in un'associazione a sostegno delle persone che soffrono di questa malattia. Così, una sera di febbraio dell'anno scorso, in una pizzeria di Roma, ci siamo incontrati e abbiamo costituito l'associazione “Un Respiro di Speranza”. Eravamo all'incirca una quindicina di persone, tra cui sette pazienti.

Con il passare del tempo l'associazione è cresciuta in modo esponenziale e nel giro di poco tempo siamo riusciti a raccogliere l'adesione di buona parte dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica provenienti dal Lazio. Ad oggi l'associazione conta più di 130 iscritti.

Quali sono le vostre principali attività?

Inizialmente abbiamo dato vita a gruppi di supporto sui social network. In particolare, abbiamo creato una pagina facebook, con due gruppi su questo social network e due gruppi what-

#DIAMORESPIRO A CHI NON CE L'HA



sApp, attraverso i quali ci sosteniamo a vicenda. Questa è stata la base della nostra associazione, che poi si è evoluta nel tempo, con diversi progetti.

Quando un'associazione funziona e nasce dal cuore riesce sempre a dar vita a cose nuove!

Infatti, siamo riusciti a sostenere una borsa di studio per un giovane pneumologo, abbiamo dato vita a un gruppo di supporto con una psicologa professionista volontaria che aiuta i pazienti e i loro famigliari e che riceve settimanalmente presso l'ospedale San Camillo. Inoltre, siamo riusciti ad avere il supporto di altri due importanti ospedali di Roma, Tor Vergata e Gemelli, e dell'Ospedale di Monza. Attualmente siamo anche in contatto con l'Ospedale di Bologna.

Siamo riuscita a dar vita a un'altra delegazione della nostra associazione, a Monza, che prende il nome di “Un Respiro di Speranza Monza”. Abbiamo quindi dato vita in poco tempo a due delegazioni per supportare un numero sempre maggiore di pazienti.

Lo scorso 8 luglio abbiamo realizzato un'iniziativa che prende il nome di “FitnessForBreath” che si è svolta sulla spiaggia e che

ha coinvolto diversi istruttori di fitness. Questa iniziativa aveva lo scopo di far conoscere la malattia alle persone comuni. In questa occasione abbiamo raccolto circa un migliaio di euro per andare a finanziare altre iniziative dell'associazione.

Qualche mese fa abbiamo fatto un pranzo di raccolta di fondi per acquistare due attrezzature per il test del cammino e stiamo preparando un evento per la campagna "IPF World Week" che si terrà a settembre.

Un'altra campagna importante che stiamo sostenendo è "#DIAMORESPIRO", promossa da Omar, l'Osservatorio Malattie Rare e realizzata grazie al contributo non condizionato dell'azienda Roche. Anche questa campagna ha l'obiettivo di far conoscere al

pubblico la fibrosi polmonare idiopatica, perché più si conosce la malattia e più si riesce a fare diagnosi precoce e ad affrontare la patologia nella maniera giusta.

Quali passi avanti sono stati fatti nella cura della malattia e quali sono i bisogni ancora insoddisfatti dei pazienti?

Attualmente in Italia sono disponibili due farmaci per la fibrosi polmonare idiopatica in grado di rallentare sensibilmente il decorso della malattia. Uno di questi farmaci, pirfenidone, è disponibile già da diversi anni ed è più che collaudato. L'altro farmaco è disponibile da pochi mesi, ma è stato molto studiato e se ne conoscono bene le caratteristiche. Questo medicinale si

Box – La campagna #DIAMORESPIRO

DIAMO RESPIRO A CHI NON CE L'HA! Questo è il messaggio della campagna di sensibilizzazione #DIAMORESPIRO, grazie alla quale è possibile donare simbolicamente respiro ai pazienti affetti da Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), ad esempio, gonfiando un palloncino e pubblicando la propria foto o video sui social network (youtube, facebook, twitter o instagram) usando l'hashtag #DIAMORESPIRO.

Tutti i contributi saranno pubblicati anche su www.diamorespiro.it, sito web dedicato all'iniziativa, che contiene informazioni utili sulla diagnosi precoce della fibrosi polmonare idiopatica, patologia rara e fortemente invalidante.

La campagna parte dal video di promozione sociale 'Diamo respiro a chi non ce l'ha!', presentato in anteprima in occasione dell'Air Meeting Italia 2016 - importante appuntamento scientifico tutto dedicato all'IPF - e disponibile a questo link:

https://youtu.be/UI6ak_v9Zbo

L'iniziativa, realizzata con il supporto incondizionato di Roche, mira a far conoscere ad un ampio pubblico una malattia rara del polmone che colpisce migliaia di pazienti in Italia e che ha come principale sintomo il 'fiato corto'. Chi ne è affetto rimane progressivamente 'senza fiato' fino ad avere difficoltà a compiere le normali azioni quotidiane.

L'iniziativa invita le persone a scattarsi una foto o a registrare un video con il proprio smartphone mentre si gonfia un palloncino, si trattiene il fiato, si soffiano le candeline, si resta in apnea al mare o in piscina, si urla, si suonano strumenti a fiato... I contributi, pubblicati sui diversi social network con l'hashtag #DIAMORESPIRO, vengono raccolti sul sito dell'iniziativa e contribuiscono a migliorare la conoscenza di questa patologia, che purtroppo viene diagnosticata con grande ritardo.

chiama nintedanib ed andrà ad aiutare ulteriormente i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Abbiamo quindi due percorsi di cura ben definiti e già approvati da Aifa.

Inoltre, sono attualmente in corso altri studi che stanno valutando nuove formulazioni di farmaci per questa patologia e che includono anche una molecola innovativa.

Negli ultimi cinque anni sono stati fatti passi da gigante nella terapia della fibrosi polmonare idiopatica, considerando che quando ho ricevuto la diagnosi di malattia, non c'era alcun trattamento. Oggi abbiamo quindi molte possibilità in più di riuscire a rallentare la patologia.

Quello che ancora manca è la diagnosi precoce. Ancora oggi la malattia non si conosce appieno e il percorso che porta all'identificazione della fibrosi polmonare idiopatica è molto lento. Inoltre, il percorso di cura è difficile perché ci sono sempre meno specialisti che conoscono bene la malattia.

Abbiamo la necessità di trovare borse di studio per giovani pneumologi. Oggi questi specialisti sono sempre di meno ed è difficile trovare esperti della malattia. È molto importante per le associazioni che la pneumologia ritorni ad essere considerata una disciplina essenziale.

Stiamo andando incontro ad un momento in cui, anche a causa dei nuovi LEA, le malattie respiratorie vengono affidate a specialisti diversi, i quali non possono conoscere la malattia allo stesso modo di uno pneumologo.

Le patologie polmonari stanno diventando sempre più importanti nello scenario medico attuale e quindi bisogna far comprendere alle istituzioni, ai decisori, che è importante dare la possibilità ai giovani che vogliono affacciarsi a questa disciplina di intraprendere un percorso formativo, per poter diventare dei bravi pneumologi.

Quali sono i campanelli di allarme della malattia e a chi si deve rivolgere un paziente in caso di sospetto?

I principali campanelli di allarme della malattia sono tosse frequente e persistente, mancanza di respiro e affanno, anche solo facendo sforzi lievi come fare pochi scalini, con aumento del battito cardiaco. Anche il solo parlare in modo continuativo e appassionato risulta difficile per noi pazienti. In questo caso è necessario rivolgersi al medico di famiglia per un consulto.

Quando si ha un sospetto di malattia è importante rivolgersi a uno pneumologo e a un centro di riferimento per le malattie respiratorie e in particolare per la fibrosi polmonare idiopatica.

Oggi sono disponibili diversi portali web in cui un paziente può andare a ricercare gli specialisti presenti sul territorio italiano. Alcuni esempi sono il sito web di Omar, l'Osservatorio Malattie Rare, in cui è possibile trovare tutti i centri specializzati e i siti delle varie associazioni di pazienti presenti sul territorio nazionale, dove è possibile trovare informazioni in questo ambito.

Elisa Spelta



#DIAMORESPIRO A CHI NON CE L'HA

CAMPAGNA DI SENSIBILIZZAZIONE
SULLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

CAMPAGNA PROMOSSA DA: **OMAR**
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

CON IL SUPPORTO INCONDIZIONATO DI: **Roche**



INTERVISTA A ROSALBA MELE, PRESIDENTE DI “AMA FUORI DAL BUIO” ASSOCIAZIONE MALATI AUTOIMMUNI ORFANI RARI

Rosalba lei è il presidente dell'associazione Ama fuori dal buio, è affetta da Fibrosi polmonare idiopatica?

Non sono affetta da IPF ma l'associazione che ho fondato ha investito molto su questa patologia quando ancora nessuno dava le giuste risposte ai bisogni più urgenti di questi pazienti, le diagnosi erano tardive, la ricerca ancora troppo poco supportata.

Quali sono i campanelli di allarme della malattia? A chi deve rivolgersi un paziente in caso di sospetto?

Il nostri pazienti raccontano che inizialmente un progressivo senso di affaticamento, la fame d'aria e una tosse persistente sono i primi segni della malattia. Colpendo in età adulta questi sintomi depistanti sono spesso confusi con segni dell'invecchiamento o di patologie più banali. I medici di base dovrebbero, nel caso in cui i sintomi persistano, indirizzare sempre il paziente da uno specialista di malattie rare del polmone in quanto solo lui può escludere che si tratti di IPF attraverso esami mirati come la TAC ad alta risoluzione.

Spesso i pazienti stessi capiscono che si tratta di un problema cronico, soprattutto se sono sportivi e conoscono bene il loro modo di respirare. Ricordo un paziente vigile del fuoco e sommozzatore che ebbe una crisi respiratoria in acqua mentre faceva lezione. Lui comprese subito che non si trattava di una semplice bronchite. Altri pazienti, invece, soprattutto se fumatori, non hanno dato importanza ai primi campanelli d'allarme e questo li ha portati ad iniziare tardivamente i trattamenti mirati oggi a disposizione.

Chi è l'associazione AMA?

AMA fuori dal buio è un'Associazione di medici e pazienti, nata nel 2004 con sede legale presso l'AOU Policlinico di Modena e una succursale a Roma. È stata fondata grazie al mio incontro come paziente con il prof. Luca Richeldi che dopo sei anni di “buio” ha dato un nome alla malattia che mi affliggeva (sarcoïdosi sistemica). Oggi contiamo nel Direttivo anche sulla presenza di un'altra grande ricercatrice, la dott.ssa Stefania Cerri da anni impegnata presso il Centro per le Malattie Rare del Polmone (AOU Policlinico di Modena), il primo centro multidisciplinare



fuori dal buio
informazione studio ricerca tutela
malattie orfane e rare

Associazione Malati Autoimmuni Orfani Rari
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

fondato in Italia dal prof. Richeldi e diretto ora dal dott. Fabrizio Luppi. AMA ha iniziato a dare attenzioni ai malati rari quando nessuno ancora lo faceva; erano tempi in cui i media non ne parlavano, non vi erano centri specializzati, pochissime le associazioni e spesso rivolte ad una singola patologia. Da allora noi siamo cresciuti e con noi anche le attività a favore dei pazienti, i progetti di ricerca e le conquiste internazionali.

L'associazione ha sede presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena dove progetta percorsi informativi, formativi e di supporto a favore di tutte le categorie coinvolte in questa emergenza sanitaria e socio-assistenziale. AMA fuori dal buio vuole aiutare le persone affette da Malattie Rare a uscire da una condizione senza speranza, dal buio dell'isolamento e della discriminazione.

All'interno del sito web www.fuoridalbuio.it è possibile trovare materiale informativo e il [video ufficiale](#).

Quali sono i principali progetti di AMA?

Attraverso servizi e iniziative AMA fuori dal buio promuove progetti di sensibilizzazione, informazione, studio, ricerca, orientamento, tutela e supporto destinati a tutti gratuitamente; promuove e cura la redazione e l'edizione di testi, pubblicazioni, notiziari, audiovisivi e materiale multimediale per divulgare informazioni e nozioni; dal 2014 ha una suo periodico d'informazione, **RARE**, scaricabile gratuitamente dal sito e stampato e diffuso a livello nazionale; organizza anche in collaborazione con altre realtà e istituzioni, eventi, manifestazioni, conferenze, seminari, dibattiti inerenti alle finalità dell'associazione.

Organizziamo anche attività indirizzate agli studenti delle scuole superiori per dare un valore didattico, educativo e sociale al progetto **FUORI DAL BUIO** e per offrire un'opportunità di incontro e di dialogo tra scuola e volontariato; ha creato una rete di diffusione nel web attraverso la cura del suo sito ma anche tramite l'utilizzo di social network per la divulgazione di eventi e la propaganda delle finalità delle azioni a favore delle realtà coinvolte.

Ogni anno assegna a studenti meritevoli Borse di Studio e progetta stage presso l'Azienda Policlinico di Modena e altre realtà d'importanza mondiale.

Con l'aiuto di tutti i portatori d'interesse e grazie alla generosità di tante persone a noi vicine abbiamo portato a termine progetti di studio e ricerca in collaborazione con il **MaRP**, Centro per le Malattie Rare del Polmone come uno studio prospettico finalizzato alla diagnosi precoce della Fibrosi polmonare Idiopatica, attraverso l'utilizzo di uno stetoscopio elettronico, in collaborazione con l'Università di Southampton.

Abbiamo inoltre offerto servizi mirati come il Gruppo di Supporto per pazienti affetti da Fibrosi Polmonare, importando il modello anglosassone che prevede il coinvolgimento di una figura ancora poco conosciuta in Italia, l'infermiere di ricerca.

A livello internazionale "AMA fuori dal buio" ha raggiunto traguardi importanti in particolare a favore della comunità IPF con cui nel 2012 fonda **IPF World** da cui nascerà il più grande sforzo corale dei gruppi di pazienti, la loro **Carta dei diritti**, che ha già raccolto un numero cospicuo di firme ma soprattutto il sostegno di diversi MEP.

IPF World è stata la proposta fatta dalla nostra associazione in occasione di un incontro con altre associazioni di pazienti con IPF durante un meeting scientifico nel 2012. Siamo giunti all'incontro con un logo, un nome, uno slogan e tanta voglia di far nascere un progetto internazionale che portasse all'attenzione di tutti questi pazienti orfani d'attenzioni unendo le forze di tutti i portatori d'interesse.

Le altre associazioni hanno aderito con entusiasmo e così ora a distanza di anni la Campagna **BREATH OF HOPE** e la **Settimana Mondiale dell'IPF** sono un appuntamento fisso. Abbiamo creato un portale (www.ipfworld.org) dove reperire informazioni sulle realtà internazionali ed essere aggiornati sugli eventi e abbia-

mo creato il portale multilingue della Carta Europea del Paziente con IPF (www.ipfcharter.org), altro progetto nato dalla rete di associazioni europee.

Tutti gli anni curiamo la creazione del materiale della campagna **FIATO ALLA SPERANZA** in tutte le lingue e lo mettiamo a disposizione di tutte le associazioni di pazienti, (è infatti scaricabile gratuitamente dal sito di IPF World). La creazione di progetti internazionali è stata la carta vincente per sollecitare decisioni politiche mirate al riconoscimento di questa malattia in tutto il mondo, per dare pari diritti ai pazienti oltre i confini territoriali.

Nel 2016, la nostra associazione è stata la prima a livello internazionale a proporre ai propri decisori politici la Carta Europea del Paziente

Questa iniziativa è stata realizzata lo i primi di marzo 2016. Da qui è nata una mozione scritta che è stata presentata il 6 marzo al parlamento italiano ed è stata votata all'unanimità. Con questa mozione scritta la IPF verrà ufficialmente inserita nell'elenco delle malattie rare e quindi riconosciuta a tutti gli effetti e i parlamentari si sono impegnati a portare avanti le richieste contenute nei primi punti della Carta.

Abbiamo fondato, in occasione della giornata delle malattie rare, la Federazione Europea delle Associazioni dei pazienti che trattano la IPF e le malattie correlate.

Con la Federazione, capofila sempre l'Italia con Elena Gentile, abbiamo fatto in modo che fosse fatta una dichiarazione scritta che è la numero 26 e abbiamo raggiunto il quorum per cui la dichiarazione è stata approvata e come associazione italiana abbiamo raccolto oltre il 90% delle firme per i nostri europarlamentari. Il 12 settembre verrà ufficializzata questa dichiarazione scritta e di questo se ne è parlato anche al congresso europeo **ERS 2016** a Londra appena conclusosi.

Durante l'ERS, Francesco Bonella, che presiede il Comitato Scientifico della neo-nascitura Federazione Europea dei Pazienti con FPI e malattie correlate, fondata e rappresentata per l'Italia da AMA fuori dal buio, ha presentato il piano di lavoro

21 SETTEMBRE 2016

MUSICA

DALLE ORE 21:00 – PRESSO ISTITUTO DIOCESANO DI MUSICA SACRA AUDITORIUM "BENEDETTO XVI"
VIA TAMBURINI 96, 41124 MODENA

FIATO ALLA SPERANZA

CONCERTO D'APERTURA DELL'ANNO ACCADEMICO

A CURA DELL' 



FRANCESCA PROVVISIIONATO.

MODENESE, È DIPLOMATA IN CANTO E IN PIANOFORTE PRINCIPALE AL CONSERVATORIO "G. B. MARTINI" DI BOLOGNA E HA UNA LAUREA IN LINGUE E LETTERATURE STRANIERE MODERNE. SI È PERFEZIONATA NELL'ARTE LIRICA SOTTO LA GUIDA DEL MAESTRO SERGIO BERTOCCHI. VINCITRICE NEL 1990 DEL PRIMO PREMIO AL CONCORSO INTERNAZIONALE TOTI DAL MONTE DI TREVISO. HA DEBUTTATO COL RUOLO DI CHERUBINO NE LE NOZZE DI FIGARO AL TEATRO COMUNALE DI TREVISO DIRETTA DA PETER MAAG. HA QUINDI INIZIATO UNA RAPIDA CARRIERA INTERNAZIONALE CHE L'HA PORTATA A ESIBIRSI NEI MASSIMI TEATRI LIRICI ITALIANI ED EUROPEI SOTTO LA GUIDA DI ALCUNI TRA I PIÙ IMPORTANTI DIRETTORI D'ORCHESTRA DI FAMA INTERNAZIONALE. PUR PREDILIGENDO RUOLI MOZARTIANI E ROSSINIANI QUALI IDAMANTE IN IDOMENEO (STAATSOPER BERLINO 2003), DORABELLA, CHERUBINO, ZERLINA, ANNIO, SESTO, ROSINA (OPERNHAUS DI ZURIGO 2003), CENERENTOLA, AMALTEA DEL MOSÈ IN EGITTO (UN VERSIONE CRITICA DI NAPOLI IN PRIMA MONDIALE A SASSARI NEL 2005). SI È DISTINTA ANCHE PER IL SUO INTERESSE PER LA PRODUZIONE OPERISTICA BAROCCA, PER IL REPERTORIO FRANCESE E PER LA MUSICA DEL XX SECOLO. ACCANTO A PARTECIPAZIONI IN NUMEROSE REGISTRAZIONI DISCOGRAFICHE, NON HA TRASCURATO DI SONDARE IL MONDO DEL CANTO DA CAMERA E HA CURATO UNA SELEZIONATA ATTIVITÀ CONCERTISTICA IN TUTTO IL MONDO. DAL 2014 È DOCENTE DI CANTO E TECNICA VOCALE ALL' ISTITUTO DIOCESANO DI MUSICA SACRA DI MODENA.

DANIELE BONONCINI.

MODENESE, DIPLOMATO IN PIANOFORTE, MUSICA CORALE E DIREZIONE DI CORO, ORGANO E COMPOSIZIONE ORGANISTICA, ESTETICA DELLA MUSICA E LETTURA DELLA PARTITURA. DAL 1996 È ORGANISTA TITOLARE DEL DUOMO DI MODENA, DAL 2001 HA ASSUNTO LA DIREZIONE DELLA CAPPELLA MUSICALE DELLA CATTEDRALE E DAL 2013 È DIRETTORE DELL' ISTITUTO DIOCESANO DI MUSICA SACRA DI MODENA. IN QUESTI ANNI SI È SPESO IN MISURA SEMPRE CRESCENTE PER RIDARE IL GIUSTO PRESTIGIO ALL'ISTITUZIONE MUSICALE PIÙ ANTICA DELLA CITTÀ, E UNA DELLE PIÙ ANTICHE D'EUROPA, OPERANTE ININTERROTTAMENTE DAL 1453, CONTRIBUENDO A RENDERE QUELLA MODENESE UNA DELLE CATTEDRALI ITALIANE PIÙ VIVACI SOTTO IL PROFILO MUSICALE/CULTURALE. BONONCINI È IL RESPONSABILE DI TUTTA LA VITA MUSICALE DEL DUOMO DI MODENA E LA SUA ATTIVITÀ LO VEDE IMPEGNATO PERSONALMENTE NELLA DIREZIONE ARTISTICA E DIDATTICA DELLE QUATTRO COMPAGNIE CORALI CHE COSTITUISCONO LA CAPPELLA MUSICALE: PUERI CANTORES, JUVENES CANTORES, SCHOLA GREGORIANA E SCHOLA POLIFONICA. INSIEME ALLA CAPPELLA MUSICALE HA ALL'ATTIVO NUMEROSE REGISTRAZIONI DI CD. PARALLELAMENTE BONONCINI COLTIVA UNA SUA AUTONOMA ATTIVITÀ CONCERTISTICA IN QUALITÀ DI PIANISTA E DI ORGANISTA E SI DEDICA ALLA COMPOSIZIONE; PROPRIO SU TALE VERSANTE, IN OCCASIONE DEL GIUBILEO DELLA MISERICORDIA, HA COMPOSTO LE MUSICHE ORIGINALI DEL CD "PACE A VOI" CURATO DA CLAUDIA KOLL E PUBBLICATO DALLE EDIZIONI PAOLINE.



MUSICHE DI: G.B. BONONCINI (1672–1748), G. ROSSINI (1792–1868), R. SCHUMANN (1810–1856), F.P. TOSTI (1846–1916), A. COPLAND (1900–1990), M. RAVEL (1875–1937), X. MONTSALVATGE (1912–2002), C. DEBUSSY (1862–1918), G. GERSHWIN (1898–1937).

quinquennale della Rete Europea di Riferimento sulle Malattie Rare Polmonari (**European Reference Network on Rare Pulmonary Diseases – ERN-Lung**) che è in fase di revisione dalla Commissione Europea e la cui approvazione è attesa entro fine anno. ERN-Lung rappresenta l'eccellenza a livello europeo in questo campo. Raggruppa 62 centri di 12 paesi, tra cui il Centro Interdipartimentale per le Malattie Rare del Polmone dell'AOU Policlinico di Modena, fondato nel 2007 (è stato il primo centro con un approccio multidisciplinare in Italia, secondo in Europa) dal nostro vice presidente, prof. Luca Richeldi e diretto oggi dal dott. Fabrizio Luppi, con cui noi portiamo avanti da sempre una stretta collaborazione.

A Novembre, la Federazione organizzerà un evento Parlamentare con i co-autori della Dichiarazione Scritta n° 26 sull'IPF e rappresentanti delle istituzioni per un confronto sull'attuazione delle raccomandazioni della Dichiarazione Scritta sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica, che sarà formalmente approvata dal Parlamento Europeo alla riunione Plenaria della settimana del 12 Settembre.

IPF WORLD WEEK 2016: da Sabato 17 Settembre a Domenica 25 Settembre

La missione affidata a questa settimana è la creazione di una rete nazionale e internazionale di persone che lavorano per sostenere i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Lo sviluppo di una mappa dei centri di eccellenza nella diagnosi e nel trattamento della IPF. È un'occasione per sensibilizzare, informare, formare, orientare i soggetti interessati verso questa emergenza sociale e anche per offrire supporto e strumenti per i pazienti e le loro famiglie per affrontare al meglio questa malattia e convivere con essa.

Altri punti chiave di questa settimana, come riportato anche nel sito sono: promuovere una cultura della "donazione" in collaborazione con le associazioni di donatori di organi; promuovere la

consapevolezza sociale e la sensibilità verso i pericoli del fumo, in collaborazione con i Centri anti-fumo; stimolare la consapevolezza sul settore del volontariato, con particolare riferimento alle esigenze dei pazienti affetti da malattie rare; promuovere la conoscenza sulle nuove frontiere della biologia, la medicina, le scienze sociali, la psicologia, l'analisi, diritto, economia, comunicazione, ecc per quanto riguarda IPF.

Tema & Slogan 2016

Il tema di sensibilizzazione sulla IPF è "soffiando bolle di sapone" e lo slogan "Fiato della speranza!".

Soffiare bolle di sapone è un'attività gioiosa. Quando si è in buona salute, ci vuole meno di un secondo a soffiare bolle. Se sei un paziente con IPF, questa semplice attività può essere molto impegnativo.

La campagna "Fiato alla speranza" mira a sensibilizzare l'opinione pubblica a riguardo dei pazienti colpiti da IPF ricordando l'importanza delle attività che favoriscono una buona salute del polmone.

Soffiare le bolle di sapone può essere fatto da soli o in gruppo / con la vostra famiglia / con il proprio medico / con il vostro ani-



male domestico - si può soffiare grandi o piccole bolle; li si può saltare da una posizione speciale o mentre si fa un'attività.

Il 17 a Modena abbiamo organizzato un open-day del gruppo di supporto aprendolo anche ai medici di medicina generale per informarli rispetto alla complessa diagnosi e dell'importanza dell'invio del paziente a un centro specialistico.

C'è stato anche un incontro medici-pazienti aperto a tutti i pazienti e familiari e medici di base con spirometria gratuita sempre durante l'open-day presso l'Università di Modena-Reggio Emilia.

Con l'associazione italiana nordin walking all'interno di un'altra manifestazione importante che vede il comune di Modena impegnato in un progetto che si chiama "Città sane" è stata realizzata una camminata con i bastoncini e che sono un'alternativa al deambulatore che purtroppo molto spesso i nostri pazienti devono usare o il bastone. Nel Giardino ducale di Modena c'era un infopoint per dare informazioni sulla patologia e dove le persone hanno potuto sperimentare l'approccio alla camminata con supporto.

C'è stato anche un concerto lirico perché abbiamo sempre proposto il canto ogni anno (Fiato alla speranza).

Per scoprire tutti gli eventi che si sono tenuti in questa intensa settimana, basta cliccare su [questo link](#).

Quali sono i passi avanti nella gestione di questa malattia e quali i bisogni ancora insoddisfatti dei pazienti?

I centri specializzati regionali e i trattamenti terapeutici (farmacologici e non) ci sono, vanno solo facilitati i processi d'accesso e deve aumentare la collaborazione con i dipartimenti provinciali. Ogni paziente dovrebbe avere un dipartimento nell'ospedale più vicino a casa che sia in contatto con i centri di riferimento

regionali, di modo da offrire una presa in carico del paziente senza che lui sia obbligato a spostarsi così spesso. Un grande problema che affligge i pazienti italiani è l'assenza di un codice d'esenzione, ma ormai grazie alla mozione firmata il 6 marzo, siamo a buon punto con l'inserimento a tutti gli effetti dell'IPF



The poster for IPF World Week 2016 features a central image of a large, iridescent soap bubble floating above two hands held out in a gesture of care. The background is a soft-focus green field. Text elements include the event title 'IPF World Week' in large yellow and white letters, the dates '17 - 25 September 2016', and the website 'www.ipfworld.org'. At the bottom, the Italian title 'Settimana Mondiale della Fibrosi Polmonare Idiopatica' is written in white, along with logos for the 'EUROPEAN IPF Patient Charter' and 'EU-IPFF' (European Union of Idiopathic Pulmonary Fibrosis), and the website 'www.ipfcharter.org'. A small vertical credit 'design: fuordalbuio.it' is visible on the left side.

tra le patologie riconosciute. Dove, invece, siamo ancora indietro è nell'uniformare gli attacchi per l'ossigeno-terapia in tutta la nazione; ogni regione infatti si rivolge a fornitori locali che immettono sul mercato dispositivi diversi e quando il paziente si trova a doversi spostare da una regione all'altra trova enormi difficoltà e va incontro a grandi rischi. Auspichiamo che presto i pazienti possano avere in dotazione convertitori per l'ossigeno-terapia, più pratici da caricare e maneggevoli, che consentano quindi al paziente di continuare a poter uscire di casa ed avere una normale vita sociale e relazionale. Altro grande problema è l'assenza di uno psicologo a disposizione di pazienti e familiari, considerando questa patologia non tanto diversa dal cancro per quanto riguarda la difficoltà emotiva nell'accettarla e nel convivere. Noi abbiamo da diversi anni creato un servizio mirato, il Gruppo di Supporto, ma siamo gli unici in Italia a finanziare autonomamente questo servizio coordinato da un infermiere esperto che garantisca tutela e trasparenza.

Sul delicato problema della diagnosi noi abbiamo iniziato un progetto con l'Università di Southampton utilizzando un software collegato a un semplice stetoscopio permette attraverso l'auscultazione del polmone di individuare un suono, che si chiama "suono a velcro", che da una prima diagnosi della malattia. La conferma la si ha con la TAC ad alta risoluzione e nei dubbi con la biopsia polmonare.

A livello di ricerca bisogna molto lavorare sulle cause della malattia e sulla familiarità anche perché non è ancora stato ben identificato il gene collegato all'insorgenza della malattia.

Il gruppo di supporto di AMA Fuori dal Buio scelto per le nuove Linee Guida!

Il gruppo di supporto rivolto a pazienti affetti da fibrosi polmonare (FP) e ai loro familiari nasce nel Giugno 2013; offre ai pazienti e alle loro famiglie un luogo e l'occasione per incontrare altre persone affette da IFP, al fine di creare una rete di sostegno, condividere esperienze e ricevere conforto da parte di una comunità di persone in grado di comprendere l'impatto di questa malattia sulla propria vita e su quella delle persone vicine. Un grande motivo di orgoglio per il lavoro è stato messo in campo europeo dal nostro gruppo di supporto: nell'ambito del progetto di revisione delle linee guida per la diagnosi e la gestione della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) da parte dell'European Respiratory Society, sono stati coinvolti pazienti affetti dalla malattia e loro caregivers, fra i quali il Gruppo di Supporto per pazienti con IPF e loro familiari di AMA, per raccogliere opinioni inerenti i percorsi diagnostici, le cure e l'assistenza, attraverso la tecnica del focus group.

Emilia Vaccaro

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA, PER PIRFENIDONE DALL'ERS CONFERME DI EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE

Aspettativa di vita prolungata di quasi 3 anni rispetto ai dati ottenuti prima dell'avvento dei farmaci antifibrotici, efficacia e sicurezza confermate anche nel lungo termine, effetti collaterali gestibili anche modificando il dosaggio, senza perdere in efficacia. Sono questi i dati più rilevanti, ma non gli unici, che emergono dai tanti studi su pirfenidone, farmaco antifibrotico approvato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (FPI), presentati quest'anno a Londra al congresso annuale della European Respiratory Society (ERS).

Tutti i lavori presentati sono frutto di analisi post-hoc che hanno utilizzato dati di tre studi randomizzati di fase III - CAPACITY 004, CAPACITY 006 e ASCEND - e di un'estensione in aperto di questi tre studi, chiamata RECAP, consentendo una visione più approfondita e articolata del farmaco, nel suo insieme e in diversi sottogruppi di pazienti.

Migliore aspettativa di vita

Innanzitutto, un'analisi di un modello di sopravvivenza presentata da Mark Fisher, del Suffolk New College di St. Albans, nel Regno Unito, fornisce un robusto supporto ulteriore all'efficacia di pirfenidone, dimostrando che nei pazienti con FPI il farmaco migliora in modo significativo l'aspettativa di vita, di quasi 3 anni, rispetto alle migliori cure di supporto.

In questo lavoro, i ricercatori hanno confrontato i dati di sopravvivenza dei pazienti trattati con pirfenidone in quattro studi cli-

nici (CAPACITY 004 e 006, ASCEND e RECAP) con quelli di 1136 pazienti che avevano ricevuto, invece, esclusivamente le migliori cure di supporto. I dati di quest'ultimo gruppo sono stati ricavati da due ampi registri indipendenti sui pazienti con FPI: il database dell'Inova Fairfax Hospital e il database del National Jewish Health Interstitial Lung Disease program (NJH-ILD).

L'aspettativa di vita media dei pazienti trattati con pirfenidone è stata calcolata in 8,7 anni (IC al 95% 7,7-10,2), di 2,6-2,8 anni superiore rispetto a quella dei pazienti dei due registri, trattati solo con le migliori cure di supporto, che è risultata di 5,9 anni (IC al 95% 5,1-6,9) nel database dell'Inova Fairfax Hospital e 6,1 anni (IC al 95% 5,7-6,5) nel database dell'NJH-ILD.

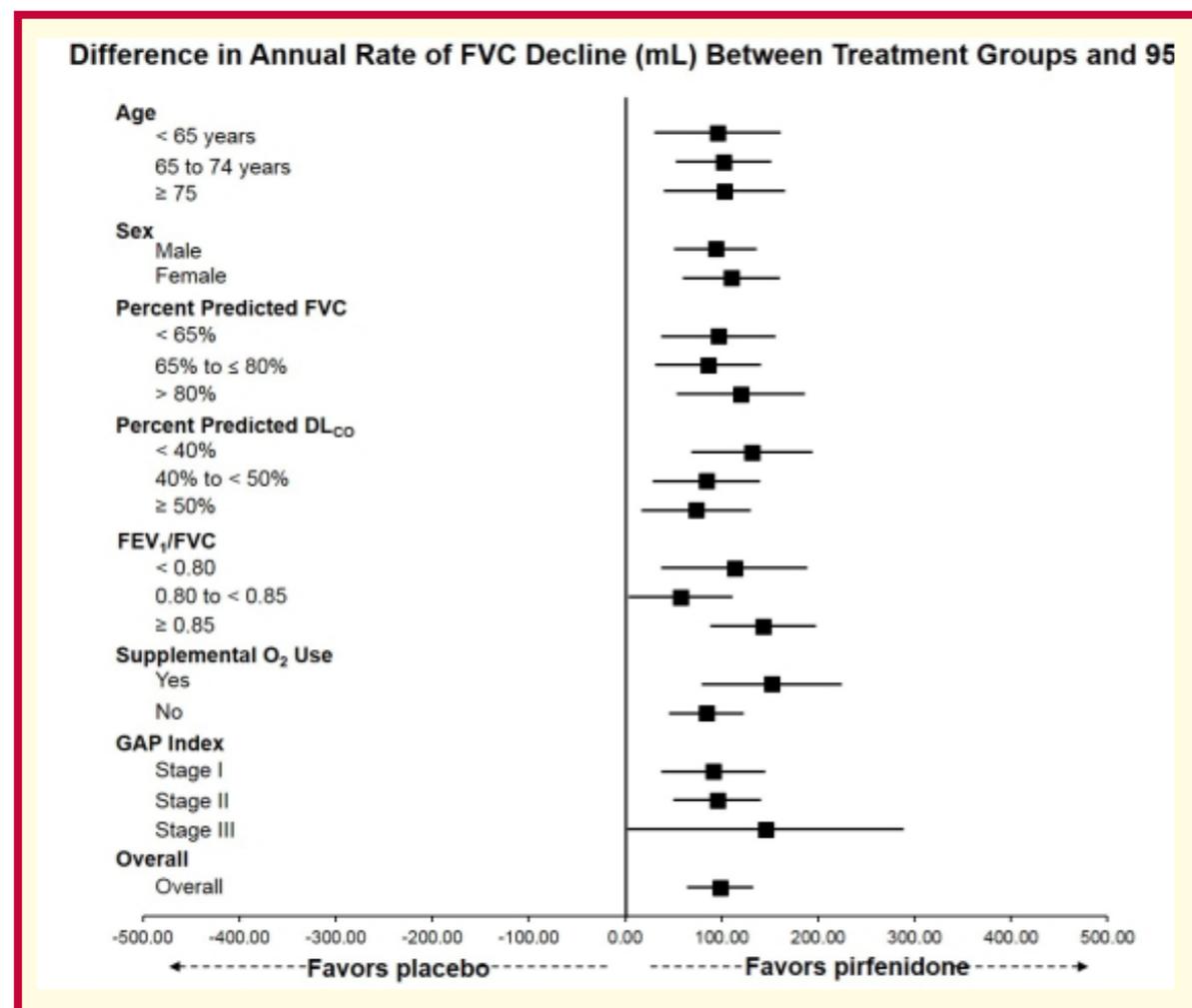
“Anche se questi risultati si basano su un confronto trasversale, e non diretto, forniscono ulteriori dati a supporto dell'efficacia di pirfenidone per i pazienti con FPI” ha detto Fisher, presentando i suoi dati.

Riduzione della progressione della malattia in tutti i sottogruppi

Ulteriori analisi hanno poi confermato la validità di risultati precedenti che avevano dimostrato come il trattamento con pirfenidone sia in grado di ridurre in modo significativo la progressione della malattia, e sia in grado di farlo a prescindere dalla sua gravità al basale, con importanti implicazioni sulle tempistiche del trattamento.

Paul Noble, del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, ha presentato i dati di un'analisi dei dati combinati dei tre studi registrativi CAPACITY 004, CAPACITY 006 e ASCEND che dimostra come i pazienti trattati con il farmaco mostrino una riduzione significativa del tasso di declino della capacità vitale forzata (FVC) nell'arco di un anno rispetto a quelli trattati con un placebo, indipendentemente dalle caratteristiche demografiche di base o dalla funzionalità polmonare.

L'analisi ha riguardato in totale 1247 pazienti, di cui 623 trattati con pirfenidone 2403 mg/die e i rimanenti con il placebo. Nel complesso, il tasso annualizzato aggiustato di declino della FVC è risultato di - 109 ml nei pazienti trattati col farmaco contro -207,5 ml nei controlli, con una differenza pari a 98,5 ml. La differenza è sempre stata a favore del farmaco in tutti i sottogruppi analizzati (**Figura 1**).



Partire presto è importante

Nell'Unione europea, pirfenidone è attualmente autorizzato per il trattamento di pazienti adulti con FPI da lieve a moderata. Spesso, tuttavia, nei pazienti che hanno una funzione polmonare relativamente preservata i medici preferiscono mantenere un atteggiamento di osservazione e attesa ("watch and see behaviour") e il trattamento viene spesso iniziato in ritardo.

I risultati di quest'analisi smentiscono la validità di tale approccio e giustificano l'avvio della terapia indipendentemente dalla funzionalità polmonare di base e quindi anche nei pazienti con una funzione meno compromessa.

“Una semplice e logica conclusione che trova la sua ragione anche nelle caratteristiche della FPI e dei farmaci approvati per la sua terapia: il trattamento antifibrotico, infatti, non è in grado di invertire il processo fibrosante, per cui la progressione della malattia, che è presto o tardi inevitabile, porta a una perdita di funzione e un peggioramento della qualità di vita irreversibili. A ciò si aggiunga che a tutt'oggi non sono disponibili marcatori in grado di predire la possibilità, l'entità e la rapidità della progressione, specie nelle fasi iniziali di malattia“ ha sottolineato ai nostri microfoni Carlo Albera, dell'Università di Torino, secondo firmatario degli studi CAPACITY (lo studio ASCEND è stato fatto unicamente negli Stati Uniti, su richiesta della Food and Drug Administration) e coinvolto anche nello studio RECAP.

Inoltre, ha aggiunto il professore, “l'effetto di pirfenidone è presente indipendentemente dallo stato funzionale. È ovvio, quindi, che bisogna convincere tutti coloro che si occupano di FPI a impostare una terapia precoce: solo così si rallenterà in modo significativo l'evoluzione della malattia e la perdita di funzione respiratoria, che una volta persa è impossibile da recuperare e ha dimostrato di essere correlata con la sopravvivenza”.

Benefici mantenuti nel tempo anche nei pazienti trattati meno gravi

Che partire presto con la terapia sia un atteggiamento corretto lo confermano anche altri dati presentati da Noble che dimostrano come nei pazienti con un danno polmonare limitato trattati con pirfenidone i benefici si mantengano nel tempo.

La presentazione si riferisce a un'analisi relativa a 144 pazienti con FPI in stadio GAP 1 che avevano partecipato allo studio CAPACITY 0004 e che poi hanno partecipato anche allo studio RECAP; di questi, 71 erano stati trattati inizialmente con pirfenidone 2403 mg/die e 74 con il placebo; questi ultimi sono poi passati al trattamento con pirfenidone nello studio RECAP.

Prima di RECAP, i pazienti trattati con pirfenidone avevano mostrato un tasso annuale di declino della FVC del 2,2% e i controlli del 3,5%. Al momento dell'ingresso nello studio RECAP, questi pazienti avevano un valore basale di FVC rispettivamente del 75,4% e 76,3% rispetto al valore teorico. Durante lo studio RECAP, i gruppi hanno mostrato una riduzione simile della funzionalità polmonare nell'arco di 180 settimane, con un tasso annuo di declino rispettivamente del 4,5% e 3,9% ($P = 0,440$).

“I pazienti con FPI in stadio GAP I possono beneficiare di un trattamento precoce con pirfenidone, in quanto la riduzione del declino della funzionalità polmonare si mantiene per 108 settimane” ha concluso Noble.

“L'analisi presentata da Noble conferma dati recentemente pubblicati sullo European Respiratory Journal che evidenziano come pirfenidone sia efficace nel controllo della FPI nei pazienti con minor compromissione funzionale. Quest'efficacia è evidente utilizzando come misura sia la FVC sia un score quale il GAP, che tiene conto di parametri che includono sesso (G), età (A) e dati funzionali (P)” ha sottolineato Albera.



Prof. Carlo Albera

Nuovi dati di real life su pirfenidone per la terapia della fibrosi polmonare idiopatica

GUARDA IL VIDEO

Trattamento valido anche per i pazienti più gravi

Peraltro, un'analisi dello studio RECAP conferma che pirfenidone è un trattamento accettabile anche per i pazienti con funzionalità polmonare più compromessa.

Presentando i dati, Ulrich Costabel, dell'Università di Duisburg-Essen, in Germania, ha spiegato che i pazienti con una FVC < 50% erano stati esclusi dagli studi di fase III, perciò mancavano dati sull'efficacia del farmaco in presenza di danno polmonare grave.

Per colmare questa lacuna, i ricercatori hanno confrontato gli outcome dei 54 pazienti che al momento dell'ingresso nello studio RECAP avevano un FVC < 50% con quelli dei 530 pazienti nei quali, invece, la FVC era ancora superiore a questo valore.

All'inizio dello studio RECAP, la FVC media era pari al 45,5% nei pazienti con FVC < 50% e 73,5% in quelli con FVC > 50%. Durante le 108 settimane del trial, il calo della FVC è stato simile nei due gruppi, indipendentemente dalla terapia di partenza (pirfe-

nidone o placebo), con un tasso annuale di declino pari rispettivamente al 2,1 e 2,7%. Anche gli outcome di sicurezza sono stati simili.

In conclusione, ha detto Costabel, “il trattamento prolungato con pirfenidone si è associato nei pazienti con FVC basale < 50% a un declino della funzionalità polmonare simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità polmonare più conservata, con un profilo di sicurezza comparabile”.

Non demordere se all’inizio la risposta è scarsa

Un’altra analisi interessante conferma che vale la pena proseguire il trattamento con pirfenidone anche quando i pazienti inizialmente vanno male. “Il farmaco alla fine risulta efficace anche nei casi in cui c’è un’iniziale calo della funzione” ha ribadito Albera.

Alcune analisi precedenti su pazienti con FPI trattati con il farmaco, ha spiegato un altro degli autori, Steven Nathan dell’Inova Fairfax Hospital di Falls Church, in Virginia, hanno mostrato che continuare il trattamento dopo un calo assoluto o relativo $\geq 10\%$ della FVC o un ricovero durante i primi 6 mesi del trattamento fornisce comunque un beneficio nei successivi 6 mesi.

Nathan e i colleghi hanno quindi provato a valutare ulteriormente i benefici di un trattamento continuativo con pirfenidone nei soggetti che avevano mostrato un peggioramento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) nei primi 6 mesi di trattamento.

L’analisi si riferisce ai dati aggregati di 1247 pazienti che avevano partecipato agli studi CAPACITY e ASCEND. Complessivamente 116 dei 623 pazienti trattati con pirfenidone (il 18,6%) e 141 dei 624 (il 22,6%) trattati con il placebo hanno mostrato un calo della 6MWD $\geq 15\%$ nei primi 6 mesi di trattamento.

Nei successivi 6 mesi di trattamento tutti gli outcome (FVC, 6MWD, mortalità e ricoveri in ospedale) sono risultati comunque migliori nei soggetti trattati con il farmaco rispetto ai controlli.

“Questi dati suggeriscono che il trattamento continuativo con pirfenidone può offrire un beneficio significativo anche ai pazienti che nei primi 6 mesi di terapia hanno mostrato un calo della 6MWD $\geq 15\%$ ” ha concluso Nathan.

In altre parole, ha spiegato Albera, “anche quando il farmaco in prima battuta sembra non essere efficace, in ultima analisi lo è. Infatti, in presenza di un deterioramento, se si smette la terapia la prognosi è peggiore”.



Box – Sicurezza confermata a lungo termine in due analisi

Due ulteriori analisi presentate al congresso confermano, inoltre, la sostanziale mole di evidenze a sostegno della sicurezza a lungo termine di pirfenidone e mostrano entrambe che il trattamento prolungato col farmaco non mostra problematiche di sicurezza diverse rispetto a quello a breve termine.

La prima si riferisce all'analisi finale dello studio RECAP, al quale hanno partecipato 1058 dei 1334 pazienti che avevano completato i tre studi pivotal. "Quest'analisi rappresenta i dati di follow-up a più lungo termine disponibili finora su pirfenidone ed evidenzia che il profilo di sicurezza del trattamento a lungo termine con questo farmaco è in linea con quello già emerso durante il trattamento a breve termine, senza la comparsa di nuove problematiche di sicurezza" ha spiegato Costabel.

"Lo studio ha dimostrato che con un'esposizione anche molto lunga, in circa il 30% dei pazienti fino a 6-7 anni, una durata che corrisponde a ciò che si può vedere nella vita reale, gli aspetti di sicurezza già noti di pirfenidone vengono confermati" ha aggiunto Albera.

I partecipanti allo studio RECAP hanno assunto pirfenidone per una media di 122 settimane, con una dose media di 2091,1 mg/die. Complessivamente, il 98% dei pazienti ha manifestato almeno un evento avverso durante il trattamento e il 54% un evento avverso grave.

Al di là del peggioramento della malattia, che il protocollo dello studio prevedeva fosse riportato tra gli eventi avversi e non è comunque un evento determinato dal farmaco, gli

eventi avversi più comuni sono stati la tosse, la dispnea, la nausea, mentre l'evento avverso grave più frequente è risultato la polmonite (**Tabella 1**)

Table. Summary of TEAEs ^a				
Most Frequent TEAEs (incidence in ≥ 15% of patients)				
Preferred Term	No. of Patients With an Event	Patient Incidence (n = 1058)	Adjusted Rate ^{b,c}	
			No. of Events	Rate per Patient-Exposure Year
IPF	355	33.6%	547	0.220
Upper RTI	295	27.9%	523	0.211
Bronchitis	260	24.6%	485	0.195
Cough	331	31.3%	436	0.176
Nausea	305	28.8%	433	0.174
Dyspnea	327	30.9%	420	0.169
Nasopharyngitis	202	19.1%	359	0.145
Diarrhea	242	22.9%	357	0.144
Fatigue	210	19.8%	251	0.101
Dizziness	176	16.6%	226	0.091
Most Frequent Serious TEAEs (incidence in ≥ 5% of patients)				
IPF	230	21.7%	276	0.111
Pneumonia	90	8.5%	104	0.042
TEAEs With Outcome of Death (incidence in ≥ 1% of patients)				
Deaths	231	21.8%	231	0.093
IPF	133	12.6%	133	0.054
Respiratory failure	18	1.7%	18	0.007
Acute respiratory failure	11	1.0%	11	0.004

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; RTI, respiratory tract infection; TEAE, treatment-emergent adverse event.
^a TEAEs are any events that occurred between the first dose and 28 days after the last dose.
^b 2482 total exposure years.
^c Adjusted rate = total number of events/total exposure years.

Durante lo studio, 231 pazienti (il 22%) sono deceduti e la causa più comune del decesso è stata la FPI (nel 13% dei casi), seguita dall'insufficienza respiratoria e dall'insufficienza respiratoria acuta (rispettivamente 1,7% e 1%).

Gli eventi avversi hanno portato il 42% dei partecipanti a sospendere il trattamento. Cause frequenti di sospensione sono state la polmonite (nell'1,2% dei casi), l'insufficienza respiratoria (nell'1,2%), l'insufficienza respiratoria acuta (nell'1,1%), il rash (nell'1,1%) e la nausea (nell'1%).

La seconda presentazione si riferisce a un'analisi dei dati aggregati dei quattro studi CAPACITY, ASCEND e RECAP, che ha riguardato complessivamente 1216 pazienti trattati per una mediana di 25,9 mesi, con risultati analoghi a quelli dell'analisi finale dello studio RECAP.

La stragrande maggioranza dei pazienti, il 99%, ha riferito la comparsa di uno o più eventi avversi durante il trattamento e il 57% ha segnalato un evento avverso grave, il più comune dei quali è stato la polmonite (al di là del peggioramento della malattia) (**Tabella 2**).

I decessi sono stati 262 (22,5%) e, ancora, la causa più comune del decesso è stata la FPI (12,2%), seguita dall'insuffi-

Table. Summary of TEAEs ^a				
Most Frequent TEAEs (incidence in ≥ 20% of patients)				
Preferred Term	No. of Patients With an Event	Patient Incidence (n = 1058)	Adjusted Rate ^{b,c}	
			No. of Events	Rate per Patient-Exposure Year
Cough	477	39.2%	716	0.213
Nausea	471	38.7%	798	0.237
IPF	424	34.9%	669	0.199
Dyspnea	415	34.1%	573	0.170
Upper RTI	405	33.3%	789	0.234
Diarrhea	374	30.8%	657	0.195
Fatigue	359	29.5%	505	0.150
Rash	331	27.2%	540	0.160
Bronchitis	325	26.7%	624	0.185
Headache	281	23.1%	478	0.142
Nasopharyngitis	280	23.0%	536	0.159
Dizziness	276	22.7%	409	0.122
Dyspepsia	243	20.0%	306	0.091
Most Frequent Serious TEAEs (incidence in ≥ 5% of patients)				
IPF	262	21.5%	320	0.095
Pneumonia	113	9.3%	130	0.039
TEAEs With Outcome of Death (incidence in ≥ 1% of patients)				
Deaths	273	22.5%	273	0.081
IPF	148	12.2%	148	0.044
Respiratory failure	26	2.1%	26	0.008
Pneumonia	13	1.1%	13	0.004

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; RTI, respiratory tract infection; TEAE, treatment-emergent adverse event.
^a TEAEs are any events that occurred between the first dose and 28 days after the last dose.
^b 3366 total exposure years.
^c Adjusted rate = total number of events/total exposure years.

ienza respiratoria e dalla polmonite (rispettivamente 2,1% e 1,1%). I pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa degli eventi avversi sono stati il 45% e tra le cause più frequenti di sospensione ci sono state il rash e la nausea (con una frequenza dell'1,6% per entrambi gli effetti collaterali).



Modificare le dosi per migliorare la tollerabilità

“Gli effetti collaterali ci sono, ma sono tollerabili, anche alla luce della gravità della malattia alla quale è destinato il farmaco, e soprattutto sono gestibili con qualche accorgimento” ha affermato Albera. Uno dei vari abstract presentati, infatti, mostra che modificare il dosaggio e la frequenza del trattamento è una buona strategia per gestire le reazioni avverse associate a pirfenidone e contribuire a garantire l’adesione a lungo termine al trattamento.

In particolare, Nathan ha presentato un’analisi degli studi ASCEND e CAPACITY nella quale si è valutato se riduzioni della dose e sospensioni temporanee del trattamento possano aiutare i pazienti a gestire gli effetti avversi gastrointestinali e cutanei, manifestati da circa il 30% dei pazienti.

L’analisi si riferisce a 623 pazienti trattati con pirfenidone e 624 trattati con il placebo, seguiti per 52 settimane. La dose media giornaliera di farmaco è stata di 2105 mg. Durante i trial, il 46% dei pazienti trattati col farmaco e il 29% dei controlli hanno ridotto il dosaggio e il 41% e 25%, rispettivamente, lo hanno sospeso.

I pazienti in trattamento attivo hanno ridotto il dosaggio per una mediana di 28 giorni, mentre la durata della sospensione momentanea è stata di circa 14 giorni. Le dosi sono state aggiustate dopo una mediana di circa 95 giorni dall’inizio del trattamento, tranne nei pazienti che vomitavano, i quali hanno richiesto una modifica del dosaggio dopo circa 28 giorni.

In 424 dei 623 pazienti trattati con pirfenidone si è riusciti a mantenere un’intensità di dose pari ad almeno il 90% o più della



dose massima giornaliera (2403 mg/die) e coloro che sono riusciti a mantenere un'intensità di dose elevata hanno mostrato un declino minore della funzione polmonare rispetto a coloro in cui l'intensità di dose è stata inferiore al 90%, sia nel gruppo trattato col farmaco sia nel gruppo di controllo.

“Dai questi risultati” ha detto Nathan “emerge che, sebbene in alcuni casi possano essere necessari aggiustamenti della dose per gestire gli eventi avversi di pirfenidone, tali aggiustamenti tendono a verificarsi in una fase precoce e avere una durata limitata, consentendo ai pazienti di mantenere un'intensità di dose elevata e quindi una buona efficacia del farmaco”.

“Il farmaco continua a funzionare anche se è necessaria una riduzione del dosaggio per controllare gli effetti collaterali, che peraltro non sono mai irreversibili” ha concluso Albera.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Fisher, et al. Predicting life expectancy for pirfenidone and best supportive care (BSC) in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ERS 2016; abstract OA4964.

P. Noble, et al. Annual rate of FVC decline in patients with IPF treated with pirfenidone: Pooled analysis from 3 pivotal studies. ERS 2016; abstract OA1810.

P. Noble, et al. Benefit of treatment with pirfenidone (PFD) persists over time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with limited lung function impairment. ERS 2016; abstract OA1809.

C. Albera C, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. Eur Respir J.2016;48(3):843-51

U. Costabel, et al. Analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with percent predicted forced vital capacity (FVC)<50% treated with pirfenidone (PFD) in RECAP. ERS 2016; abstract OA1813.

S. Nathan, et al. Effect of continued pirfenidone treatment following a $\geq 15\%$ decline in 6-minute walk distance (6MWD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Pooled analysis from 3 pivotal studies. ERS 2016; abstract OA1765.

U. Costabel, et al. Final analysis of RECAP, an open-label extension study of pirfenidone in people with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). ERS 2016; abstract OA1812.

P. Noble, et al. Long-term safety of pirfenidone (PFD) in people with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pooled analysis of 4 clinical trials. ERS 2016; abstract OA1808.

S. Nathan, et al. Dose modifications and dose intensity during treatment with pirfenidone. ERS 2016; abstract OA1764.



FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: DATI POSITIVI PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON NINTEDANIB

La fibrosi polmonare idiopatica è una delle patologie sulle quali si è concentrata l'attenzione degli specialisti di tutto il mondo riuniti a Londra per l'edizione 2016 del Congresso Internazionale dell'European Respiratory Society.

Tra le novità in quest'area da segnalare la presentazione di nuovi risultati ad interim dello studio di estensione INPULSIS-ON, che valuta il trattamento a lungo termine con nintedanib.

Questi risultati dimostrano che, nel lungo termine, nintedanib è efficace nel rallentare la progressione della malattia in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) con effetti collaterali gestibili, e sono in linea con quelli precedentemente ottenuti negli studi INPULSIS.

Nello studio INPULSIS 638 pazienti con fibrosi polmonare idiopatica sono stati trattati con nintedanib alla dose da 150 mg bid per un periodo di 52 settimane e 423 pazienti sono stati trattati con placebo. I pazienti che avevano completato le 52 settimane di trattamento e la visita di follow up 4 settimane più tardi erano eleggibili per lo studio INPULSIS-ON.

Dopo un periodo di un mese senza terapia, 430 pazienti trattati con nintedanib nello studio INPULSIS sono entrati nella fase di estensione open label dello studio e hanno continuato la terapia con il farmaco, mentre 304 pazienti trattati con placebo in INPULSIS hanno iniziato il trattamento con il farmaco in INPULSIS-ON.

I risultati ad interim di INPULSIS-ON indicano che nei pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib in questo studio di estensione, la variazione dei valori di capacità vitale forzata (FVC) dal basale alla settimana 48 e fra le settimane 48 e 96, è stata comparabile a quella osservata nei pazienti che hanno ricevuto il farmaco attivo nintedanib negli studi di partenza INPULSIS a 52 settimane.

“Ora disponiamo di risultati a lungo termine su nintedanib in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica che sono in linea, in termini di progressione della malattia su un periodo di 3 anni, con quelli osservati in INPULSIS. Inoltre, non sono emersi nuovi aspetti da segnalare riguardo alla sicurezza. Questi risultati vanno ad aggiungersi al robusto “corpus” di evidenze, che dimostrano che nintedanib è una terapia efficace e controllabile con chiari benefici per i pazienti che convivono con la IPF” ha commentato il Professor **Bruno Crestani**, Professore di Pneumologia della Facoltà di Medicina dell'Università Diderot di Parigi, Francia, e Responsabile della Divisione di Pneumologia e Malattie Polmonari Rare dell'Ospedale Bichat di Parigi.

Negli studi INPULSIS e INPULSIS-ON sono state osservate le seguenti variazioni medie nei valori di capacità vitale forzata (FVC):

- In INPULSIS, la variazione media di FVC alla settimana 52 rispetto al basale nei pazienti in terapia con nintedanib è stata

di -89mL , rispetto a -203mL per i pazienti in trattamento con placebo.

- In INPULSIS-ON, la variazione media di FVC nei pazienti che hanno continuato nintedanib è stata -96 mL dal basale alla settimana 48.
- In INPULSIS-ON, la variazione media di FVC nei pazienti che hanno continuato nintedanib è stata di -124mL dalla settimana 48 alla settimana 96.
- In INPULSIS-ON, la variazione media di FVC nei pazienti trattati inizialmente con placebo e che poi sono passati a nintedanib è stata di -73mL dal basale alla settimana 48.
- In INPULSIS-ON, la variazione media di FVC nei pazienti trattati inizialmente con placebo e che poi sono passati a nintedanib è stata di -99 mL dalla settimana 48 alla settimana 96.

L'esposizione totale media al farmaco dei pazienti in terapia con nintedanib negli studi INPULSIS e INPULSIS-ON è stata di circa 3 anni (35,7 mesi). Il trattamento di lungo termine con nintedanib (sino a 51 mesi) è stato associato a un profilo di sicurezza e tollerabilità maneggevole, in linea con i risultati degli studi INPULSIS, senza che siano emersi nuovi segnali sulla sicurezza.

Gli effetti collaterali riscontrati con nintedanib erano efficacemente gestibili nella maggior parte dei pazienti e gli effetti collaterali più frequentemente riferiti erano diarrea, nausea, nasofaringiti, tosse, vomito e perdita dell'appetito.

Il Professor Crestani ha poi aggiunto: "Con queste ulteriori evidenze su nintedanib abbiamo ancora maggior fiducia in questa



terapia. Questo è importante perché, con una malattia progressiva come la fibrosi polmonare idiopatica, è davvero fondamentale discutere le opzioni terapeutiche con i pazienti all'inizio, avviare precocemente la terapia e incoraggiare i pazienti a continuare a seguirla”.

Ulteriori analisi di INPULSIS di valutazione dell'effetto di nintedanib sulla FVC

Due ulteriori analisi di sottogruppo dello studio INPULSIS hanno valutato se l'entità della malattia al basale, misurata con un indice fisiologico composito (CPI), o il livello di compromissione dello scambio di gas a livello polmonare, possa impattare l'effetto terapeutico di nintedanib. Entrambe le analisi hanno confermato l'effetto benefico di nintedanib sul declino annuo della FVC, indipendentemente dal livello di compromissione al basale e prodotto ulteriori evidenze sui benefici di nintedanib nel rallentare la progressione della malattia in una vasta gamma di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

Attualmente è in corso lo studio INMARK che valuterà l'effetto di nintedanib rispetto a placebo sulle variazioni di specifici biomarcatori sierici che indicano fibrosi (formazione di tessuto cicatriziale) polmonare in pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

Lo studio è iniziato lo scorso maggio e il termine è previsto per aprile 2018.

Due terzi dei pazienti riceveranno placebo per le prime 12 settimane dello studio; un terzo dei pazienti verrà trattato con nintedanib (150 mg due volte/die). Al termine delle prime 12 tutti i pazienti dello studio continueranno con nintedanib per altre 40 settimane. Questo consentirà di trattare attivamente, con il farmaco, i pazienti che prima avevano ricevuto placebo. Lo studio punta ad arruolare 350 pazienti in Australia, Asia, Europa e Nord America.



GUARDA IL VIDEO

I risultati dello studio INMARK potrebbero essere di aiuto nel prendere decisioni sulla terapia più appropriata con la quale iniziare il trattamento per meglio rallentare la progressione della malattia.

I biomarcatori sono indicatori misurabili della presenza o della gravità di una malattia, impiegati per monitorarne o prevederne l'evoluzione, in modo da poter adottare le terapie più appropriate.

INMARK rileverà le variazioni dei valori di diversi biomarcatori di turnover della matrice extracellulare (MEC), che hanno già dimostrato il loro valore predittivo nella progressione della malattia in pazienti con IPF.

Il turnover della matrice extracellulare rientra nel normale processo di rinnovo dei tessuti, ma quando è incontrollato o eccessivo è uno dei principali attivatori dei cambiamenti strutturali che si riscontrano a livello polmonare nella IPF, e comportano

progressiva formazione di tessuto cicatriziale e perdita di funzionalità polmonare.

La matrice extracellulare (MEC) è il reticolo di proteine e carboidrati che circondano le cellule presenti nei tessuti degli esseri viventi. Oltre a fornire sostegno strutturale alle cellule, la matrice extracellulare sostiene lo sviluppo, la crescita e la divisione delle cellule dei tessuti. Il turnover, ovvero il processo di ricambio della MEC, fa parte del fisiologico processo di rinnovo dei tessuti. La valutazione del turnover della matrice extracellulare potrebbe essere usato come biomarcatore di attività e progressione della fibrosi polmonare idiopatica.



IPERTENSIONE POLMONARE, RIOCIGUAT UTILE SE LA RISPOSTA AGLI INIBITORI DELLA PDE5 È INADEGUATA

I pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che non traggono beneficio dal trattamento con inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5) possono passare in modo sicuro al trattamento con riociguat. A suggerirlo sono i risultati dello studio RESPITE, un trial multicentrico randomizzato di fase IIIb, in aperto, presentati al congresso della European Respiratory Society (ERS) a Londra.

In questo studio, infatti, riociguat ha migliorato diversi endpoint clinici ed emodinamici in pazienti passati dal trattamento con inibitori della PDE5 a questo farmaco, senza che si siano manifestate problematiche nuove di sicurezza.

Gli inibitori della PDE5 sono ampiamente usati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, ma una percentuale significativa di pazienti trattati con questi farmaci non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi terapeutici e ha perciò necessità di passare a un altro farmaco.

Riociguat, che è stato approvato dalla Food and Drug Administration nel 2013 e dalla European Medicines Agency all'inizio del 2014, è il capostipite della classe degli stimolatori dell'enzima guanilato ciclastasi solubile.

Diversi trial clinici, tra cui gli studi CHEST e PATENT (1 e 2) hanno dimostrato che il farmaco è efficace nella gestione dell'ipertensione arteriosa polmonare. Nello studio RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor) i ricercatori hanno

valutato se riociguat possa essere sicuro ed efficace nei pazienti che devono passare dal trattamento con un inibitore della PDE5 a un altro farmaco.

Il trial ha coinvolto pazienti in classe funzionale WHO III, con un risultato del test del cammino in 6 minuti (6MWD) compreso fra i 165 e i 440 metri. I partecipanti dovevano inoltre avere una bassa funzionalità cardiaca (indice cardiaco < 3 l/min/m²), nonostante fossero stati trattati per almeno 90 giorni con un inibitore della PDE5 da solo o in combinazione con un antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA).

Dei 61 pazienti in trattamento con un inibitore della PDE5, il 66% utilizzava sildenafil e il 34% tadalafil. La maggior parte di questi pazienti, l'82%, era anche in trattamento con ERA.

Dopo un periodo di wash-out dagli inibitori della PDE5, i pazienti hanno iniziato il trattamento con riociguat, a un dosaggio personalizzato a seconda del singolo paziente in modo, fino a un massimo di 2,5 mg tre volte al giorno..

Dopo 24 settimane, tutte le misure di efficienza, tra cui la capacità di esercizio, l'emodinamica e la classe funzionale WHO, sono migliorate con il passaggio a riociguat.

Sei pazienti, pari al 10%, hanno manifestato un peggioramento clinico durante lo studio e ci sono stati due decessi, ma nessuno dei due è risultato correlato al trattamento.

“I risultati di RESPITE indicano che i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che non hanno risposto sufficientemente agli inibitori del PDE5 possono beneficiare di un passaggio a riociguat, come dimostrato dai risultati positivi degli endpoint esplorativi” ha detto Marius M. Hoeper, dell’Università di Hannover, autore principale dello studio.

Gli effetti collaterali più comuni riportati sono stati cefalea, disturbi digestivi e sangue dal naso. Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento dopo aver manifestato effetti collaterali gravi, come dispnea e insufficienza ventricolare destra, già noti dai precedenti studi precedenti su riociguat.

BPCO, attività fisica può ridurre ansia e depressione

Nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco) fare più attività fisica può ridurre il rischio di ansia o depressione. È quanto emerge da uno studio presentato a Londra in occasione del congresso della European Respiratory Society (ERS), a firma di Milo Puhan, dell’Università di Zurigo, e altri autori.

I pazienti con BPCO, spiegano i ricercatori, presentano spesso altre comorbidità e si pensa che la scarsa attività fisica, un tratto distintivo critico della di questa patologia, sia un importante fattore di rischio di patologie concomitanti. In questo nuovo studio, gli autori hanno valutato l’associazione tra l’attività fisica e l’incidenza di sette categorie diverse di comorbidità nelle persone affette da BPCO.

Lo studio ha coinvolto 409 pazienti assistiti di medici di medicina generale nei Paesi Bassi e in Svizzera. In questa coorte gli autori hanno valutato il grado di attività fisica praticata dai pazienti con il questionario Longitudinal Ageing Study Amsterdam Physical Activity al basale e li hanno poi seguiti per un massimo di 5 anni. Durante il follow-up, i pazienti hanno riferito le loro comorbili-

tà (cardiovascolari, neurologiche, ormonali, muscolo-scheletriche, oncologiche e infettivologiche) e completato il questionario dell’Hospital Anxiety and Depression Scale per la valutazione della salute mentale.

I pazienti che facevano più attività fisica al basale sono risultati associati a un rischio più basso dell’11% di sviluppare ansia e più basso del 15% di soffrire di depressione nei successivi 5 anni, mentre il grado di attività fisica non ha mostrato associazioni statisticamente significative con le altre comorbidità.

“Nei pazienti con BPCO, quelli che fanno più attività fisica hanno meno probabilità di sviluppare ansia o depressione nel tempo”. Perciò, per ridurre l’impatto dei disturbi mentali nei pazienti con BPCO si possono prendere in considerazione programmi di promozione dell’attività fisica” affermano gli autori in un comunicato stampa diffuso dall’ERS.

Inoltre, aggiungono i ricercatori, “questi risultati hanno un significato particolare dal momento che i disturbi mentali sono comuni nei pazienti che hanno la BPCO” Infatti, spiegano, “ la prevalenza della depressione e dell’ansia in questi pazienti è di circa il 40%, mentre la percentuale corrispondente nella popolazione generale è inferiore al 10%”.

Bibliografia

M. Hoeper, et al. RESPITE: Riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with an inadequate response to phosphodiesterase type 5 inhibitors. ERS 2016; abstract 263.

T. Yu, et a. Physical activity and risk of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. ERS 2016; abstract OA3046.

NTM

- Malattie polmonari sostenute da micobatteri non tubercolari (NTM): identikit delle specie batteriche coinvolte, epidemiologia e diagnosi 34
- Terapia delle malattie polmonari sostenute da NTM: tra conferme e nuove opzioni allo studio 43
- Amikacina liposomiale: un promettente trattamento sperimentale nelle infezioni polmonari severe sostenute da NTM. 47

MALATTIE POLMONARI SOSTENUTE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI (NTM): IDENTIKIT DELLE SPECIE BATTERICHE COINVOLTE, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI

I micobatteri sono organismi aerobici, non motili, dotati di una parete cellulare idrofobica, a forte contenuto lipidico, sostanzialmente più spessa rispetto a quanto osservato negli altri batteri. Sia lo spessore che la composizione della parete cellulare rendono i micobatteri impermeabili ai nutrienti idrofilici e resistenti ai metalli pesanti, agli agenti disinfettanti e agli antibiotici (1).

Il micobatterio più tristemente noto nella patologia umana è il *M. tuberculosis* agente eziologico della TBC. L'infezione è notoriamente contagiosa, si trasmette per via interumana, secondo alcune stime, al ritmo di una nuova infezione al secondo, e attacca solitamente i polmoni, pur potendo interessare anche altri organi (2).

Nel corso degli anni, però, si è cominciato ad assistere ad un incremento, nei paesi industrializzati e, prevalentemente nella popolazione non immigrata, delle infezioni da micobatteri non tubercolari (NTM), spesso causa di malattie polmonari.

L'interesse per il numero crescente di malattie polmonari è stato rimarcato in più occasioni nel corso dell'ultimo congresso ERS, che ha visto alcune sessioni specificamente dedicate a fare il punto sulle conoscenze relative all'epidemiologia, alla diagnosi e alla terapie attualmente disponibili.



Le NTM sembrano configurarsi come patologie infettive non contagiose a trasmissione ambientale e possono dar luogo a manifestazioni cliniche diverse

Le NTM hanno una distribuzione ubiquitaria nell'ambiente, concentrandosi, soprattutto, nei terreni e nelle fonti d'acqua. La presenza di NTM si associa alla formazione di biofilm che conferiscono loro resistenza sia ai comuni disinfettanti che agli antibiotici.

In ragione della loro elevata idrofobicità, tendono a diffondere prevalentemente mediante aerosol e molti di questi organismi sono resistenti sia alle temperature elevate che al pH acido. Per queste ragioni, l'acqua potabile, gli impianti idraulici domestici, i suoli ricchi di torba, le paludi salmastre e l'acqua di irrigazione fungono da serbatoi di NTM. Non solo: è stato anche dimostrato che i sistemi idraulici ospedalieri, i centri di emodialisi e gli ambulatori odontoiatrici presentano tassi particolarmente elevati di colonizzazione da NTM (1).

Attualmente, si contano più di 160 specie di Mycobacterium e si ritiene che questo numero sia destinato ad aumentare. Il rapido incremento delle specie identificate negli ultimi anni è da ascrivere ad un miglioramento delle tecniche di coltura e ad una differenziazione più precisa delle specie individuate. La differenziazione delle specie è migliorata in modo significativo con lo sviluppo di tecniche molecolari che hanno reso possibile l'individuazione delle differenze a carico del gene 16S rRNA, un gene altamente conservato tra le varie specie ma che, sequenziato, giustifica la presenza di più specie sulla base di piccole differenze (1).

La modalità di trasmissione all'uomo delle NTM sembra non essere interumana, come nel caso della TBC. Gli animali possono

anch'essi rappresentare un serbatoio di NTM, ma non vi sono dati che suggeriscano la possibilità di una trasmissione dell'infezione da animale a uomo. Le infezioni sostenute da NTM, pertanto, sembrano configurarsi come infezioni non contagiose, dovute a contaminazioni ambientali.

Ciò nonostante, per quanto i meccanismi precisi alla base dell'infezione da NTM non siano ancora conosciuti con certezza, sulla base della distribuzione ambientale di NTM, è molto probabile che l'infezione con il microrganismo infettante avvenga per ingestione, inalazione o impianto (1).

“Le manifestazioni cliniche delle infezioni sostenute da NTM possono essere extra-polmonari o polmonari – spiega ai nostri microfoni il **dottor Luigi Ruffo Codecasa** (responsabile del Centro di riferimento regionale lombardo per la tubercolosi Villa Marelli)–. Le forme extra-polmonari sono molto più frequenti nell'infanzia, caratterizzandosi, principalmente, con delle localizzazioni a livello linfonodale, mentre negli adulti e negli anziani tendono a diventare prevalenti le forme polmonari, sia pur rimanendo significative, soprattutto nei soggetti immunocompromessi, quelle linfonodali e quelle del collo anche in queste fasce d'età (la cosiddetta scrofolo di un tempo, che poteva essere sia di tipo tubercolare che non tubercolare, se pur micobatterica)”.



Gli NTM vengono classificati in base al tasso di crescita

La patogenicità per l'uomo di alcune specie di NTM è stata documentata solo negli anni '50 del secolo scorso, nonostante la loro precoce individuazione a pochi anni dalla scoperta di Koch del *M. tuberculosis*, avvenuta nel 1882.

Vari sistemi di classificazione di NTM sono stati proposti nel corso degli anni, ma il sistema di classificazione attualmente più utilizzato si basa sul tasso di crescita di questi microrganismi (crescita lenta o crescita rapida) (Tabella 1).

La specie più comune individuata, in grado di causare malattie croniche polmonari, è rappresentata dal *M. avium* complex (MAC). Altre specie patogene che possono determinare l'insorgenza di malattia cronica polmonare sono *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai* e *M. simiae* (3).

Per quanto ancora impreciso, il tasso di infezioni polmonari sostenute da questi microrganismi è dato in crescita costante

Nel corso degli ultimi 30 anni, si sono accumulati dati che suggeriscono come la prevalenza di malattia polmonare sostenuta da NTM (sulla base dei dati di laboratorio abbinati alla valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente) sia in costante aumento.

“Questo trend – spiega il dott. Codecasa - è stato attribuito, almeno in parte, al miglioramento delle tecniche di coltura, insieme con una maggiore consapevolezza della malattia e con un incremento reale della prevalenza di malattia. Tuttavia, ancora oggi, è molto difficile definire in modo accurato i dati di incidenza e di prevalenza delle infezioni polmonari sostenute da NTM, in quanto l'isolamento di questi microrganismi è condizione necessaria ma non sufficiente per indicare l'esistenza di un'infezione clinica sostenuta da un micobatterio non tubercolare”.

Tabella 1 – NTM responsabili di malattia polmonare

Micobatteri a crescita lenta		Micobatteri a crescita rapida	
<i>M. arupense</i>	<i>M. kubicae</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. holsaticum</i> sp. nov.
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. alvei</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. avium</i> (MAC)	<i>M. malmoense</i>	<i>M. boenickei</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. palustre</i>	<i>M. bolletii</i>	<i>M. massiliense</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. saskatchewanense</i>	<i>M. brumae</i>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. florentinum</i>	<i>M. shimodei</i>	<i>M. confluentis</i>	<i>M. phocaicum</i>
<i>M. heckeshomense</i> sp. nov.	<i>M. simiae</i>	<i>M. elephantis</i>	<i>M. septicum</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. goodii</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. terrae</i>		
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. triplex</i>		
<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>		

Ciò premesso, i dati epidemiologici esistenti mostrano un'elevata variabilità di incidenza e di prevalenza di malattia polmonare sostenuta da NTM. È probabile che ciò dipenda, almeno in parte, dalle differenze di distribuzione geografica dei vari isolati di NTM nel mondo (**Figura 1**) (4).

Per dare alcuni numeri, stando ad uno studio USA, la prevalenza di infezioni polmonari sostenute da NTM si attesta tra 4,1 e 14,1 per 100.000 pazienti-anno, mentre, secondo un altro studio l'incidenza di nuovi casi, nel mondo, sta crescendo annualmente secondo un range compreso tra il 2,9% e l'8,2% per anno (5-6).

“In Italia – ricorda il dott. Codecasa – secondo stime non ufficiali, vi sarebbero circa 1.000 nuovi casi di malattia polmonare sostenuta da NTM (ogni anno si contano circa 6.000 casi di TBC)”.

Il carico di malattia polmonare associata a NTM è elevato

Dati USA e giapponesi hanno documentato come la crescita costante dei casi di NTM abbia comportato un aggravio di oneri, in termini di costi e ospedalizzazioni, sul sistema ospedaliero (7-9).

“L'evoluzione della malattia, inoltre – aggiunge il dott. Codecasa - è in alcuni casi infausta: più o meno lentamente il paziente perde in QoL, capacità respiratoria, workability (per la presenza di sindromi asteniche). Inoltre la malattia può dare problemi di natura relazionale (isolamento dalla vita sociale per l'imbarazzo della malattia che lo costringe a tossire ripetutamente)”.

Stando ad uno studio danese, la mortalità a 5 anni dei pazienti con malattia polmonare sostenuta da NTM si attesta intorno al 40,1%. Livelli elevati di comorbidità, età avanzata, appartenenza al sesso maschile e presenza di infezione da *M. xenopi* rappresentano i fattori maggiormente associati alla prognosi infausta di malattia (10).

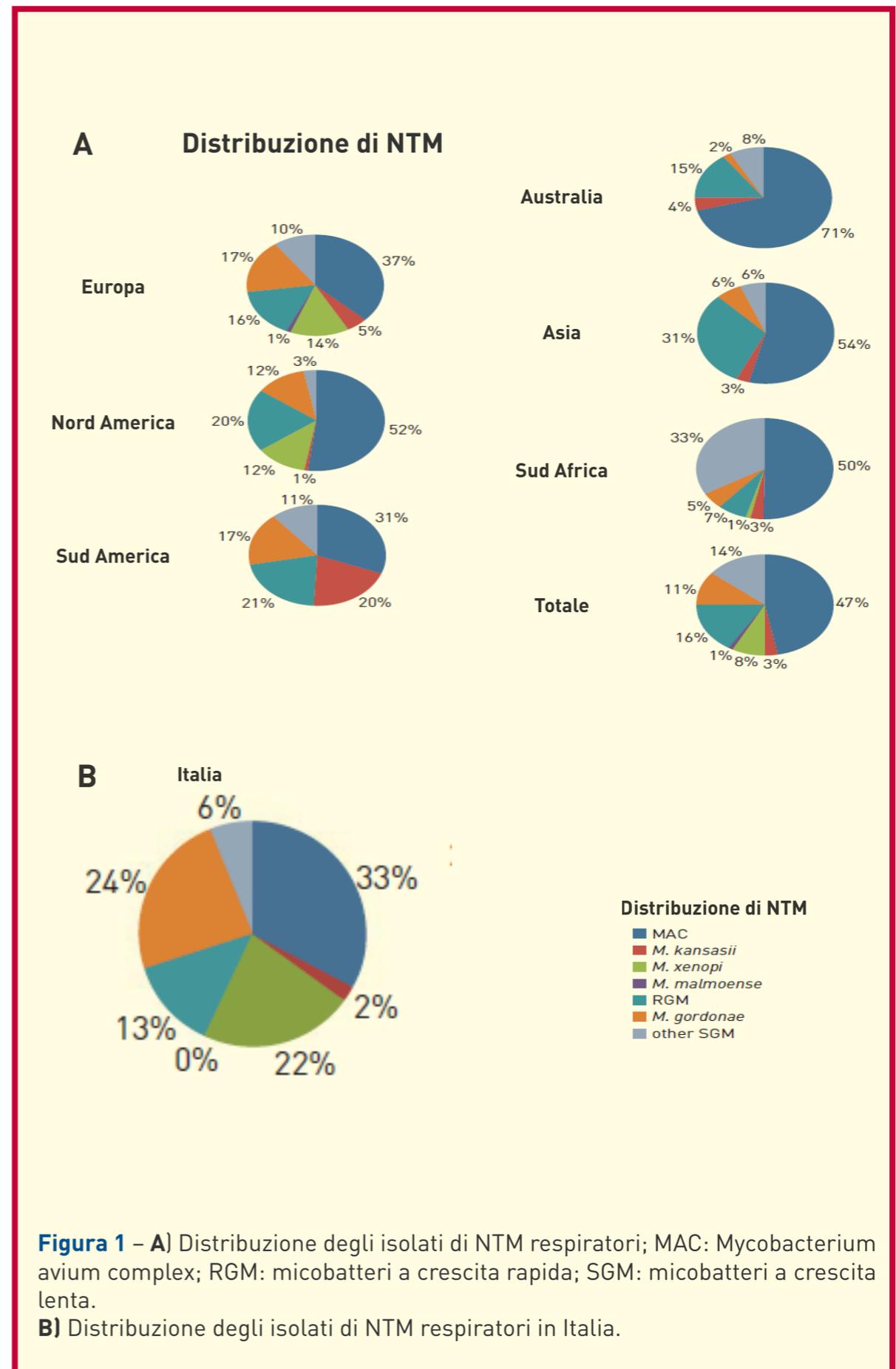


Figura 1 – A) Distribuzione degli isolati di NTM respiratori; MAC: Mycobacterium avium complex; RGM: micobatteri a crescita rapida; SGM: micobatteri a crescita lenta.

B) Distribuzione degli isolati di NTM respiratori in Italia.

Non esiste un “paziente tipo” affetto da malattia polmonare da NTM ma più “pazienti tipo”

I sintomi di malattia polmonare sostenuta da NTM sono piuttosto generici, in assenza di una diagnosi specifica (e differenziale rispetto alla infezione sostenuta da *M. tuberculosis*) (**Tabella 2**) Nei soggetti immunocompetenti, la malattia polmonare da NTM può manifestarsi in una delle 3 seguenti forme “prototipiche”: **1)** una forma caratterizzata da un pattern tuberculosis-like, che colpisce i lobi polmonari superiori degli anziani con storia di fumo e di BPCO; **2)** una forma fibro-nodulare, facilitata dalla presenza di bronchiectasie, spesso osservata in donne anziane snelle, non fumatrici - incluse alcune affette anche da deformità scheletriche - e tipicamente affette dal sintomo tosse; **3)** un quadro di polmonite da ipersensibilità, prevalentemente associato all'impiego di vasche da idromassaggio o bagni terapeutici, in risposta ad una intensa esposizione inalatoria ai ceppi di MAC.

“Le forme tuberculosis-like - spiega il dott. Codecasa - sono, tra le 3 forme appena menzionate, quelle a più rapida evoluzione e quelle più rapidamente escavative, in cui si hanno macrolesioni che assomigliano, in molti casi, all'evoluzione tisiogena della TBC.

Le forme fibro-nodulari, invece, si caratterizzano per un'evoluzione di tipo lento, distruzione locale e cicatrizzazione - con evoluzione progressivamente peggiorativa a causa del rimaneggiamento del tessuto polmonare.

Tabella 2 - Sintomi di infezione polmonare da NTM

Tosse
Astenia
Infezioni respiratorie recidivanti
Dispnea
Emottisi
Calo ponderale
Febbricola
Sudorazione notturna

Le polmoniti da ipersensibilità, infine, si caratterizzano per la presenza di soffi polmonari, di addensamenti soffi, senza altri aspetti caratterizzanti”.

I fattori di rischio e di suscettibilità alle infezioni polmonari sostenute da NTM sono molteplici

La ricerca ha individuato diversi fattori predisponenti alle varie forme di malattia polmonare sopra descritte e alle varie specie di NTM coinvolte (**Tabella 3**) (3).

Per esempio, i pazienti con la forma di infezione polmonare tuberculosis-like sono spesso ex fumatori con BPCO o pazienti con malattia polmonare strutturale pre-esistente. I pazienti affetti dalle forme fibro-nodulari di malattia polmonare sostenuta da infezione di MAC o *M. abscessus* sono spesso magri, di mezza età o anziane; più della metà non ha una storia pregressa di fumo o di malattia polmonare pregressa mentre potrebbero essere affetti da altre condizioni, quali il petto escavato, il prolasso

Tabella 3 - Fattori di predisposizione ad infezione polmonare da NTM

Bronchiectasie (dal 2% al 10% in Europa [OR=187,5 (24,8-1417)] ¹⁻³ ; 30% in USA ⁴)
Fibrosi cistica (13%) ⁵
BPCO [OR=15,7 (11,4-21,5)] ³
Deficit recettore IFN-gamma ⁶
Autoanticorpi contro IFN-gamma ⁶
Deficit STAT1 e GATA2 ⁶
Sindrome Marfan ⁶
Sindrome iper-IgE ⁶
Aracnodattilia congenita contratturale ⁶
<small>1 Wickremasinghe M et al. Thorax. 2005 Dec;60(12):1045-51. 2 Fowler SJ et al. Eur Respir J. 2006 Dec;28(6):1204-10. 3 Andrzejak C et al. Thorax. 2013 Mar;68(3):256-62. 4 Mirsaeidi M et al. Int J Infect Dis. 2013 Nov;17(11):e1000-4. 5 Olivier KN et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Mar 15;167(6):828-34. 6 The National Organization for Rare Disorders. The Physicians' Guide to Non Tubercular Mycobacterial Lung Disease (NTM)</small>

della valvola mitrale, la scoliosi, o mutazioni eterozigoti a carico del gene regolatore transmembrana della fibrosi cistica (FC).

Gli individui affetti da FC e quelli con bronchiectasie (non affetti da FC) presentano un rischio maggiore di malattia sostenuta da MAC o da *M. abscessus*.

Il riscontro di malattia polmonare da *M. kansasii* è maggiore nel sesso maschile e nei soggetti affetti anche da BPCO o sottoposti ad immunosoppressione a causa di farmaci, infezione da HIV o tumori.

Inoltre, gli individui che presentano alcuni difetti a carico del sistema immunitario, come deficit a livello del recettore dell'interferone-gamma (IFN-gamma), autoanticorpi diretti contro IFN-gamma, deficit di STAT1 e di GATA2, si caratterizzano per il maggior rischio di sviluppare malattia sostenuta da NTM, come pure quelli affetti da sindrome di Marfan, sindrome da iper-IgE e aracnodattilia congenita contratturale (3).

La diagnosi di malattia polmonare sostenuta da NTM presuppone il soddisfacimento di criteri clinici, radiografici e microbiologici

Le LG congiunte ATS (The American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Disease Society of America) hanno delineato i criteri diagnostici (clinici, radiografici e microbiologici) per identificare un'infezione polmonare sostenuta da NTM (**Table 4, 5, 6**) (11).

La sintomatologia clinica può variare per intensità, ma la tosse cronica, spesso produttiva (escreato purulento) è un tratto comune di queste infezioni.

Può anche essere presente emottisi mentre, in associazione con stadi avanzati di malattia, non è infrequente il riscontro di altri sintomi clinici quali astenia e calo ponderale (1).

Tabella 4 – Sintomi clinici compatibili con l'infezione da NTM

Tosse
Astenia
Calo ponderale
Dispnea
Emottisi
Febbricola

Tabella 5 – Documentazioni radiografiche compatibili con l'infezione da NTM

Infiltrati reticolonodulari
Noduli multipli
Bronchiectasie multifocali
Presenza di noduli e di bronchiectasie nello stesso lobo, spesso il lobo medio destro e la lingua
Presenza di cavità
Presenza di infiltrati alveolari

Tabella 6 – Valutazione microbiologica a conferma dell'infezione da NTM

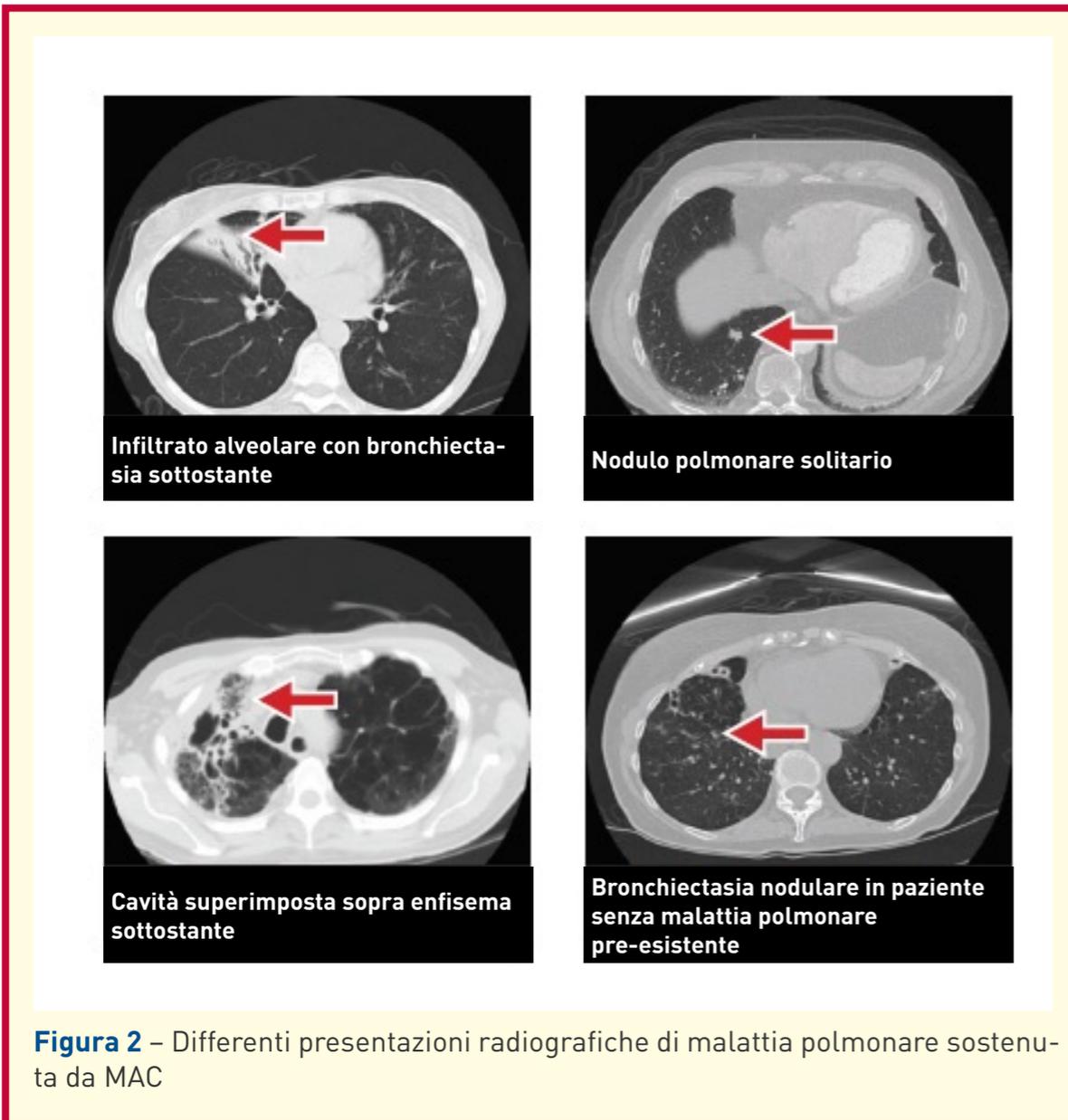
Due colture separate di escreato o una coltura broncoscopica positiva di infezione da NTM
Documentazione, mediante biopsia polmonare, di infiammazione granulomatosa o staining AFB positivo e coltura positiva per NTM



L'esame radiografico può essere in grado di suggerire la presenza di uno dei 3 possibili quadri di malattia polmonare sostenuta da NTM (**Figura 2**).

Se gli esami clinici e quelli radiografici suggeriscono la possibile presenza di malattia polmonare sostenuta da NTM, la diagnosi microbiologica è essenziale per identificare il possibile agente causativo della patologia.

La messa in coltura degli NTM prelevati dall'espettorato rappresenta il passaggio chiave per la diagnosi.



GUARDA IL VIDEO

L'isolamento in coltura e l'individuazione dei diversi ceppi batterici possono essere effettuati utilizzando mezzi di coltura solidi o liquidi.

I mezzi solidi sono richiesti per l'identificazione accurata di molte specie di NTM, permettono una facile quantificazione dei micobatteri, possono essere soggetti a procedure di supplementazione atte ad isolare specie fastidiose di NTM e sono utilizzati per alcuni test di suscettibilità ai farmaci.

Tuttavia, la crescita in questi sistemi può essere molto lenta a seconda delle specie che vengono isolate e della concentrazione di microrganismi presenti.

I mezzi liquidi di coltura, invece, sono molto più veloci, l'impiego di entrambe le tipologie di mezzo colturale è raccomandato per tutte le colture di NTM.

Per l'analisi differenziale tra *M. tuberculosis* e alcuni ceppi di NTM (*M. kansasii*, MAC e *M. goodii* – un contaminante comune) può essere utile ricorrere a tecnologie di amplificazione di



Figura 3

Presentazione radiografica malattia polmonare sostenuta da MAC (localizzazioni fibronodulari rilevate in paziente sesso femminile)



Figura 4

Presentazione radiografica malattia polmonare sostenuta da M. xenopi (aspetti fibroulcerativi rilevati in paziente sesso maschile)

RNA ricombinante, mentre la PCR è in grado di discriminare tra *M. tuberculosis* e *MAC*. (NTM-CHEST) (12).

Riassumendo

L'incidenza di malattie sostenute da NTM sta sorpassando quella delle infezioni tubercolari nei paesi sviluppati (compreso il nostro). Le malattie a carico del polmone rappresentano le infezioni sostenute da questi microrganismi di più frequente riscontro. *MAC*, *M.kansasii* e *M. abscessus* sono le 3 specie di NTM più frequentemente associate a malattia polmonare.

La loro identificazione è però condizione necessaria ma non sufficiente per giustificare l'insorgenza di malattia polmonare (potendo essere solo degli agenti contaminanti aggiuntivi). Di qui l'importanza di considerare tutti i parametri clinici, radiologici e microbiologici raccomandati, al fine di essere sicuri di porre una diagnosi corretta di infezione.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Johnson MM et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):210-20. [Leggi](#)
- 2) Tuberculosis Fact sheet N°104, World Health Organization, novembre 2010 [Leggi](#)
- 3) NORD Physician Guide to Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease (NTM). [Leggi](#)
- 4) Hoefsloot W et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1604-13. [Leggi](#)
- 5) Adjemian J et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Apr 15;185(8):881-6. [Leggi](#)
- 6) Prevots DR et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 1;182(7):970-6. [Leggi](#)
- 7) Mirsaeidi M et al. Hospital costs in the US for pulmonary mycobacterial diseases. *Int J Mycobacteriol.* 2015 Sep;4(3):217-221. [Leggi](#)
- 8) Morimoto K et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Jan;11(1):1-8. [Leggi](#)
- 9) Mirsaeidi M et al. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. *PLoS One.* 2014 Mar 14;9(3):e91879. [Leggi](#)
- 10) Andréjak C et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 1;181(5):514-21. [Leggi](#)
- 11) Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416
- 12) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest.* 2008 Jan;133(1):243-51.

TERAPIA DELLE MALATTIE POLMONARI SOSTENUTE DA NTM: TRA CONFERME E NUOVE OPZIONI ALLO STUDIO

Come è stato ricordato in più occasioni nel corso dell'ultimo congresso ERS, le malattie polmonari sostenute da NTM rappresentano un problema emergente di portata mondiale, ed è attualmente oggetto di crescente interesse da parte della classe medica, che si trova a non padroneggiare, ancora oggi, le due leve principali del controllo di queste infezioni – diagnosi tempestiva e disponibilità di antibiotici di elevata efficacia.

Ciò si riflette nel ritardo della diagnosi e nell'adozione di regimi di trattamento a lungo termine per la maggior parte delle infezioni sostenute da NTM - di efficacia lieve-moderata e spesso associati a tossicità, con conseguente aumento dei tassi di insuccesso terapeutico, di recidive-reinfezioni, nonché della mortalità (1).

Le opzioni terapeutiche in essere per il trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM si basano ancora sulle LG congiunte ATS/IDSA del 2007

Premettendo che, allo stato attuale, non esistono farmaci specificamente indicati per la gestione delle malattie polmonari sostenute da NTM, le raccomandazioni di trattamento delle infezioni polmonari da NTM sono ancora quelle formulate nelle LG congiunte ATS/IDSA del 2007 (2).

In base a queste LG, le decisioni specifiche di trattamento varieranno in maniera considerevole a seconda dei fattori di ri-

schio individuali del pazienti e della suscettibilità antimicrobica dei microorganismi. Il trattamento, in linea generale, dovrebbe essere continuato per almeno 12 mesi dal riscontro di colture di escreato negative.

Tra i farmaci utilizzati vi sono formulazioni antibiotiche orali e parenterali (**Tabella 1**). Nessuno degli antibiotici utilizzati è risultato esente da problemi di tossicità (**Tabella 2**).

Tabella 1 – Farmaci utilizzati per il trattamento delle infezioni polmonari sostenute da NTM

Orale	Parenterale
Macrolidi (azitromicina, claritromicina)	Amikacina, Streptomicina
Isoniazide	Cefoxitina
Etambutolo	Tigeciclina
Rifamicine (rifampicina, rifabutina)	Carbapenemi (imipenem > meropenem)
Fluorochinoloni (moxifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina)	
Cicline (doxiciclina, minociclina)	
Sulfonammidi	
Ossazolidinoni (linezolid, tedizolid)	
Clofazimina	

Tabella 2 – Outcome attesi da regimi di trattamento infezioni polmonari da NTM

NTM	Farmaci	Durata	Tasso di guarigione atteso
M. kansasii	Isoniazide Etambutolo Rifampicina	>12 mesi	≥ 95%
MAC*	Macrolide (azitromicina) Etambutolo Rifampicina	>12 mesi	56%-85%
M. abscessus	Macrolide (azitromicina) Cefoxitina o imipenem (iv) Amikacina (iv o inalatoria) Altri farmaci orali?	>12 mesi	25%-50%

*Tre volte settimana per forme nodulari (con bronchiectasie) provocate da MAC, senza escavazione

M. kansasii

Le infezioni polmonare sostenute da questo micobatterio sono trattate - con un tasso di guarigione ≥95% (**Tabella 3 slide**) - in maniera pressochè simile alla TBC: si utilizzano, infatti, isoniazide (300 mg/die), rifampicina (600 mg/die) ed etambutolo (15mg/kg/die).

MAC

Le LG raccomandano l'impiego di 3 farmaci, 3 volte la settimana o 3 volte al giorno, a seconda della severità di malattia e della presenza di malattia cavitaria (malattia polmonare tubercolosis-like). Il tasso di guarigione stimato si attesta dal 56% all'85%.

Le opzioni sono le seguenti.

- 1) malattia polmonare fibro-nodulare (con bronchiectasie) - regime di trattamento 3 volte/settimana:
 - Claritromicina (1 g) o azitromicina (500 mg)

- Etambutolo (25 mg/kg)

- Rifampicina (600 mg) o rifabutina (300 mg)

- 2) malattia polmonare cavitaria o fibro-nodulare severa (con bronchiectasie) - regime di trattamento giornaliero:

- Claritromicina (500-1.000 mg) o azitromicina (250 mg)

- Etambutolo (15/mg/kg)

- Rifampicina (600 mg) o rifabutina (150-300 mg)

Gli estensori delle LG suggeriscono l'effettuazione di test di suscettibilità ai macrolidi sugli isolati di pazienti nei quali è indicata la terapia. Il test di suscettibilità agli antibiotici è attendibile solo per i macrolidi e l'amikacina, per i quali è stata documentata l'esistenza di una correlazione tra le MIC e la risposta in vivo.

Nei pazienti con malattia severa o con isolati resistenti ai macrolidi, è possibile prendere in considerazione l'aggiunta di amikacina *iv* o di streptomina *im* (10-15 mg/kg 3x settimana) per le prime 8-12 settimane di terapia. Dovrebbero essere prese in considerazione dosi inferiori (5-8 mg/kg) nei pazienti ultracinquantenni con peso <50 kg o nei quali è estesa la durata della terapia iniettiva oltre 8-12 settimane. Infine, si può prendere in considerazione anche l'impiego di amikacina per via inalatoria.

Si raccomanda di porre attenzione a soddisfare un adeguato introito calorico e a mantenere stabile il peso corporeo, in quanto gli AE gastrointestinali, come nausea e vomito, sono di frequente riscontro in associazione con rifampicina e rifabutina. È particolarmente importante, inoltre, che nei pazienti con bronchiectasie nodulari il peso corporeo sia monitorato attentamente, data la propensione alla magrezza di questi pazienti.

NTM a crescita rapida/M. Abscessus

Il *Mycobacterium abscessus*, *M. chelonae* e *M. fortuitum* sono resistenti a isoniazide, etambutolo e rifampicina, mentre presentano suscettibilità ad altri antibiotici, quali i macrolidi, l'amikacina, la cefoxitina, imipenem, doxiciclina, le sulfonammidi e i

Tabella 3 – Regimi di trattamento antibiotico per il trattamento di NTM a crescita rapida

	Subspecie <i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Azitromicina/Claritromicina	+ (gene erm non funzionale)	+ (gene erm non funzionale)	+ (gene erm non funzionale)
Amikacina	+	+	+
Cefoxitina	+	+	
Imipenem	+	+	+
Linezolid	+	+	+
Tigeciclina	+		+
Doxiciclina		+	+
Sulfonammidi		+	
Fluorochinoloni		+	+
Clofazimina	+		+

flurochinoloni (**Tabella 3**). Il tasso atteso di guarigione è molto basso, essendo compreso tra il 25% e il 50%.

I test di suscettibilità dovrebbero essere eseguiti su tutti gli isolati clinicamente significativi, dal momento che i pattern di sensibilità antibiotica varieranno tra i differenti isolati.

Le sottospecie di *M. abscessus* e *M. fortuitum* contengono un gene inducibile di resistenza ai macrolidi (erm). Al fine di individuare la presenza di questa resistenza, gli isolati devono essere incubati per 14 giorni con un macrolide prima di determinarne la MIC.

Il monitoraggio della tossicità farmacologica dovrebbe essere eseguito sulla base degli AE potenziali del regime di trattamento scelto. Questo può includere il monitoraggio della funzione renale (aminoglicosidi), epatica (macrolidi), l'emocromo (cefotaxima, sulfonammidi), o il test acustico o vestibolare (aminoglicosidi e macrolidi).

Le opzioni terapeutiche in corso di studio

La ricerca farmacologica sul trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM si sta indirizzando su due direzioni: l'ottimizzazione delle opzioni di trattamento disponibili (vedi box amikacina) e la messa a punto di farmaci in grado di avere bersagli terapeutici specifici.

Su quest'ultimo fronte, si stanno sperimentando nella TBC e, di riflesso, nelle NTM, farmaci che agiscono sulla DNA girasi, farmaci che hanno come bersaglio la biosintesi della parete cellulare (es. delamanid), farmaci che hanno come target il metabolismo (es. tigeciclina) e farmaci che hanno come target i pathways di generazione di energia (bedaquilina) (3).

Tuttavia, dai dati ad oggi disponibili, molti dei farmaci in corso di sviluppo clinico per il trattamento della TBC non mostrano alcuna attività antimicrobica contro NTM.

A tal riguardo, per fare alcuni esempi, si segnala che delamanid (Otsuka), approvato per il trattamento della TBC multi-drug-resistant (MDR-TB) nel 2012-2013, presenta, in vitro, anche una forte attività contro *M. kansasii*, mentre non è attivo su MAC.

Non esistono invece, per questo farmaco, dati di efficacia in vivo.

Tigeciclina (Wyeth), invece, primo inibitore di sintesi proteica appartenente alla classe delle glicilcicline, approvato negli USA nel 2005, sembra essere molto efficace, in vitro, anche contro gli NTM, ed ha al suo attivo due trial clinici positivi su NTM a crescita rapida (uno di fase II e uno di Fase III).

Bedaquilina (Janssen), infine, ultimo farmaco indicato per il trattamento di MDR-TD, approvato dalla FDA nel 2011, pur avendo un'eccellente attività in vitro contro MAC e M. abscessus, manca di attività battericida sia in vitro che in vivo.

Riassumendo

Il sequenziamento del genoma di M. tuberculosis, avvenuto nel 1998, ha aperto la strada alla ricerca farmacologica molecolare nel campo della TBC, che si riflette nella pipeline di farmaci attualmente in uso [2].

Ancora, oggi, invece, mancano informazioni relative al sequenziamento del genoma dei vari ceppi di NTM, anche se la situazione sta rapidamente cambiando negli ultimi tempi.

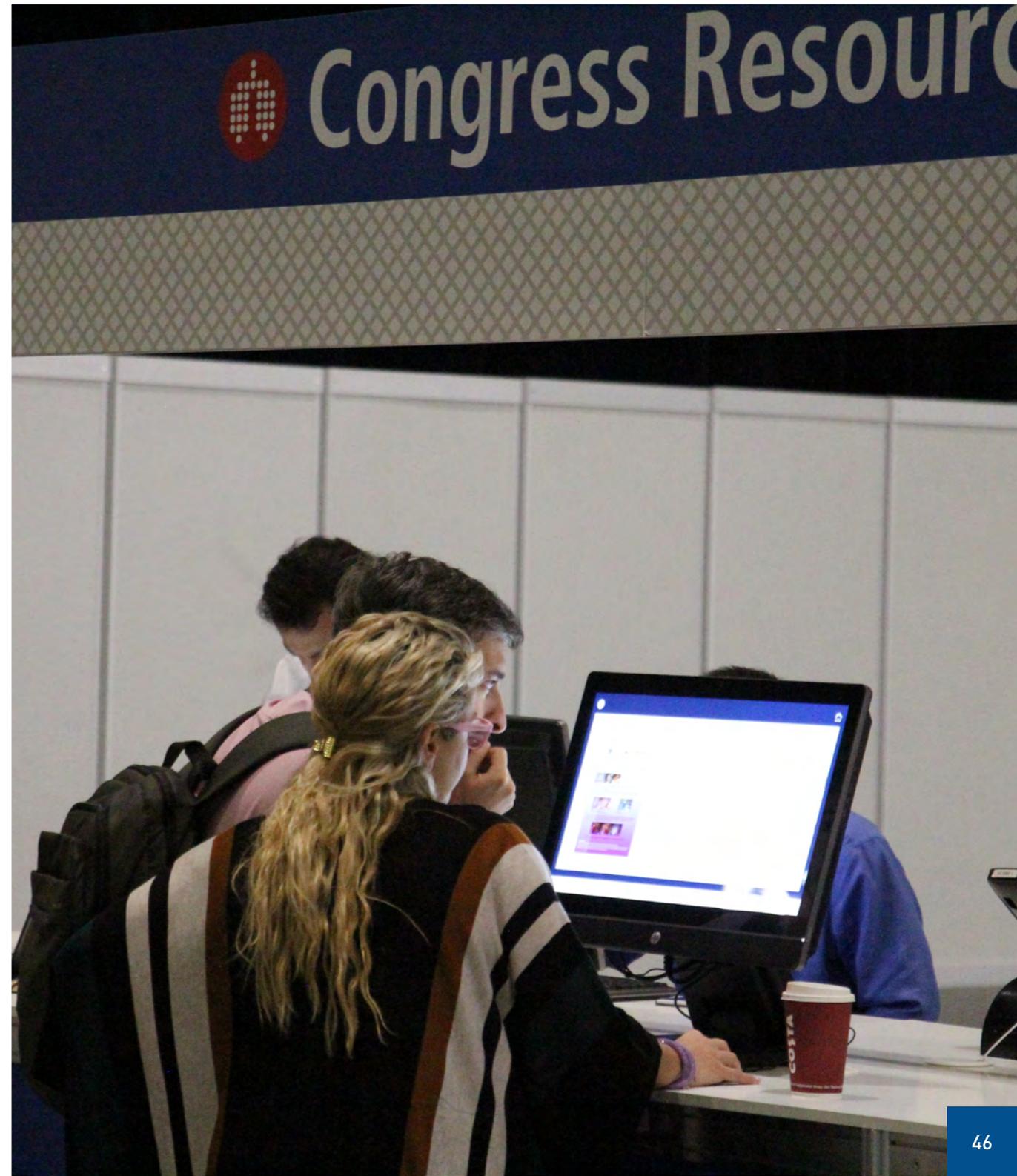
Non solo: la maggior parte delle informazioni sui possibili bersagli farmacologici e la resistenza molecolare deriva, ancora una volta, da studi basati su M. tuberculosis, anche se qualche progresso nella comprensione dei meccanismi di resistenza di NTM è stato fatto.

Ne consegue che la terapia farmacologica di NTM mutua da quella della TBC, mentre la ricerca si sta focalizzando su due fronti: 1) l'ottimizzazione delle opzioni terapeutiche disponibili; 2) la messa a punto di antibiotici con meccanismi d'azione specifici per NTM.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Griffith DE et al. Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr;25(2):218-27. [Leggi](#)
2. Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416
3. Soni I et al. Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol.* 2016 Jan;65(1):1-8. [Leggi](#)



AMIKACINA LIPOSOMIALE: UN PROMETTENTE TRATTAMENTO SPERIMENTALE NELLE INFEZIONI POLMONARI SEVERE SOSTENUTE DA NTM.

L'amikacina è un aminoglicoside ad ampio spettro d'azione che interferisce con la sintesi proteica dei batteri. Si utilizza per il trattamento di infezioni sostenute da microrganismi generalmente resistenti alla terapia con antibiotici betalattamici, rivelandosi particolarmente attivo su batteri Gram negativi.

Come è stato documentato nelle LG congiunte ATS-IDSA sul trattamento delle malattie polmonari sostenute da NTM, si ricorre ad amikacina nei pazienti con infezioni sostenute da NTM a crescita rapida, o in quelle severe cavitare (tuberculosis-like) sostenute da MAC, nonché nelle infezioni refrattarie ai trattamenti convenzionali (1).

Il suo impiego per via parenterale, tuttavia, risulta poco efficace in quanto il farmaco ha una scarsa penetrazione all'interno dell'organismo.

Nel corso degli ultimi anni è stata sviluppata anche una formulazione di prodotto per aerosol, che però determina irritazione delle vie aeree respiratorie, vanificando il beneficio.

Qual è il razionale della nuova formulazione di amikacina liposomiale per inalazione (LAI)?

Nelle malattie polmonari sostenute da NTM, i batteri infettanti

formano colonie che si moltiplicano prevalentemente all'interno dei macrofagi (2).

Quando l'amikacina (nelle forme farmaceutiche disponibili sopra indicate – endovena e intramuscolo) è inalata, raggiunge livelli insufficienti di uptake intracellulare da parte dei macrofagi polmonari.

Non solo: questi batteri producono, all'interno del muco e dei biofilm dell'ospite, materiale deputato a proteggere loro stessi, avente carica negativa (3-5).

Dal momento che le cariche opposte si attraggono, gli antibiotici carichi positivamente, come amikacina, si legano ai composti sopra citati carichi negativamente (6-8), limitando un'efficace penetrazione di antibiotici a carica positiva all'interno degli spazi che ospitano i batteri (6-8).

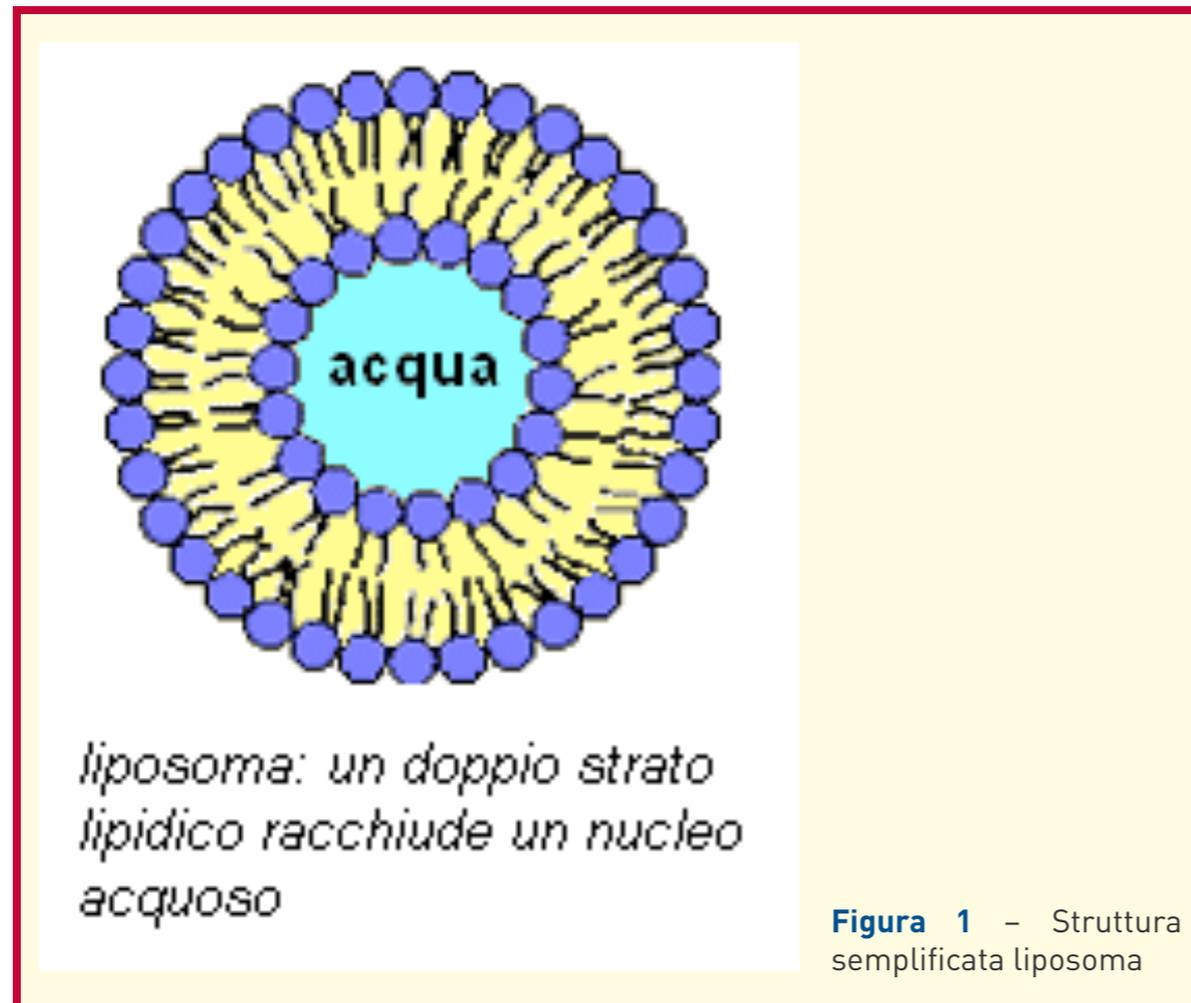
Dopo attento studio del problema, i ricercatori hanno individuato una possibile soluzione, implementando una formulazione di amikacina liposomiale da assumere per inalazione (amikacina LAI).

La novità della nuova formulazione consiste nell'utilizzare come veicolo specifico di amikacina i liposomi, che altro non sono che

delle vescicole fosfolipidiche microscopiche, di carica neutrale, contenenti un nucleo di soluzione acquosa (**Figura 1**).

Questa formulazione consente l'incapsulamento di amikacina in concentrazioni elevate. Il conseguente uptake di queste strutture ad opera dei macrofagi determina un delivery efficiente del farmaco là dove serve (sito di infezione) (fig.2), consentendo il raggiungimento di concentrazioni locali di principio attivo decisamente più elevate rispetto alle formulazioni tradizionali. Ciò è documentato dall'elevata Cmax e dall'AUC di amikacina in questa forma farmaceutica (in ragione dell'emivita elevata dei liposomi), che rende possibile un'unica somministrazione giornaliera di LAI.

L'efficacia di questa formulazione nel trattamento delle malattie sostenute da NTM è stata ricordata, nel corso del Congresso,



con la ripresentazione dei dati relativi ad uno studio di Fase II, che si è proposto di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di LAI i pazienti con malattia polmonare refrattaria sostenuta da NTM (9).

Disegno del trial di Fase II (TR02-112)

Il trial in questione, il primo studio randomizzato, controllato, multicentrico condotto in pazienti con malattia polmonare sostenuta da NTM, condotto in 19 centri dislocati negli USA e in Canada, prevedeva una prima fase in doppio cieco e una fase di estensione in aperto.

Nella fase in doppio cieco (della durata di 84 giorni), i pazienti erano eleggibili alla randomizzazione al trattamento se refrattari alla terapia seguita in base ai dettami delle LG congiunte ATS/IDSA per un tempo >6 mesi prima dello screening.

I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza/assenza di fibrosi cistica (FC), e all'infezione sostenuta da Mycobacterium avium complex vs Mycobacterium abscessus.

Con questi presupposti, i pazienti sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1, al trattamento giornaliero con 590 mg di LAI o placebo mediante nebulizzatore.

Dopo completamento della fase in doppio cieco, tutti i pazienti che hanno dato il loro consenso al proseguimento dello studio sono entranti nella seconda fase del trial (in aperto), nel corso della quale sono stati trattati con LAI o placebo per altri 84 giorni.

Tra gli endpoint di efficacia considerati durante le 2 fasi del trial, vi erano:

- la variazione rispetto alle condizioni iniziali, documentata su scala semi-quantitativa delle colture di micobatteri (endpoint primario)

- la conversione delle colture di NTN verso la negatività
- l'impatto di LAI sulla funzione e la capacità fisica complessiva, misurata in base alla distanza percorsa al test 6MWT della deambulazione (i pazienti con NTN refrattaria al trattamento mostrano una sintomatologia che include produzione copiosa di escreato e astenia)

Per quanto riguarda la safety, invece, gli eventi avversi (AE) sono stati monitorati nel corso della visita di follow-up 28 giorni dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio, fino al giorno 196.

Risultati principali del trial

In sintesi, sebbene non sia stata raggiunta la significatività statistica nell'endpoint primario della variazione rispetto al basale su scala semi-quantitativa, pur in presenza di un trend positivo in favore del braccio di trattamento LAI, il trattamento con questa formulazione ha permesso di raggiungere una conversione colturale statisticamente significativa di entità superiore rispetto al gruppo placebo al giorno 84 (11 pazienti su 44 vs 3 pazienti su 45; $p=0,01$) (**Figura 2**).

Per quanto riguarda l'impatto del trattamento sulla funzione e la capacità fisica complessiva, il trattamento con LAI ha determinato un miglioramento statisticamente significativo al test della deambulazione 6MWT (in termini di aumento della distanza percorsa) durante la fase in doppio cieco (LAI vs placebo: 23,895 vs -25,032 metri, $P= 0,009$) (**Figura 3**).

Questo trend è proseguito anche nella fase in aperto dello studio e i pazienti prima allocati al gruppo placebo e sottoposti a switch terapeutico (placebo-LAI) hanno cominciato a sperimentare una riduzione del tasso di deterioramento della capacità fisica.

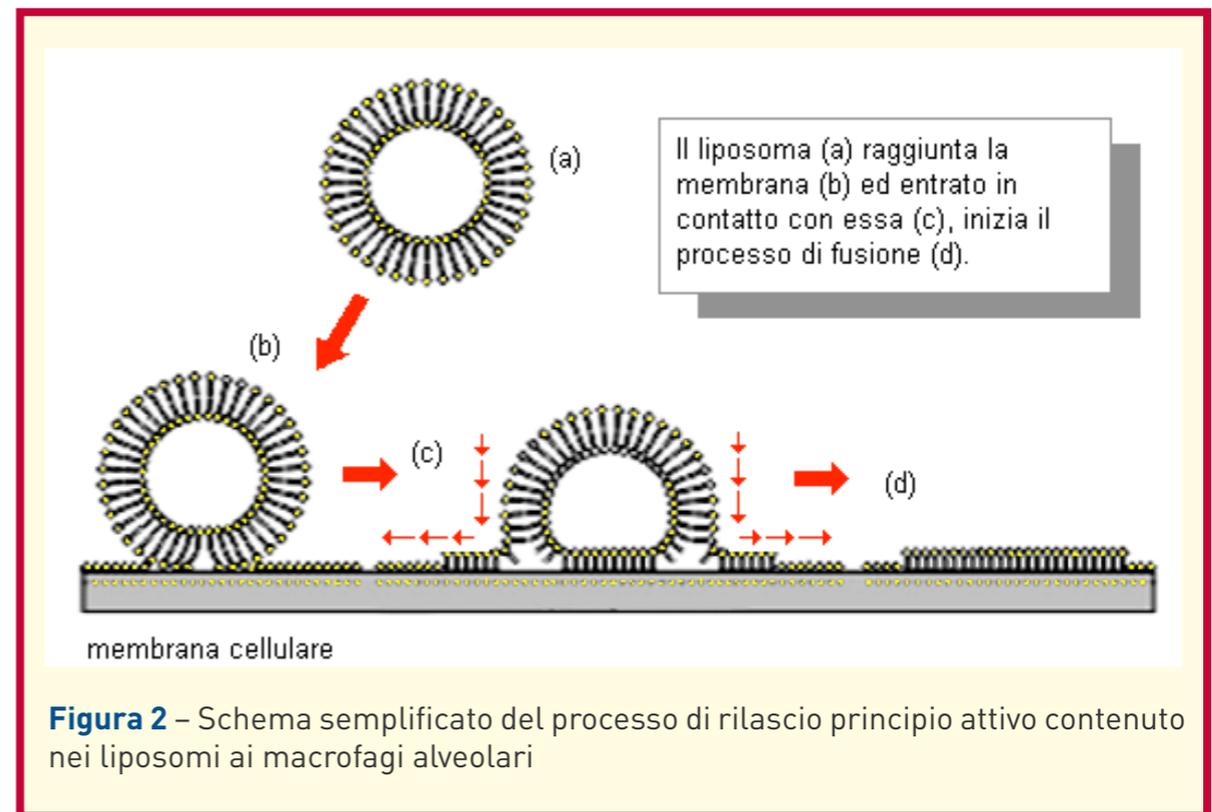


Figura 2 – Schema semplificato del processo di rilascio principio attivo contenuto nei liposomi ai macrofagi alveolari

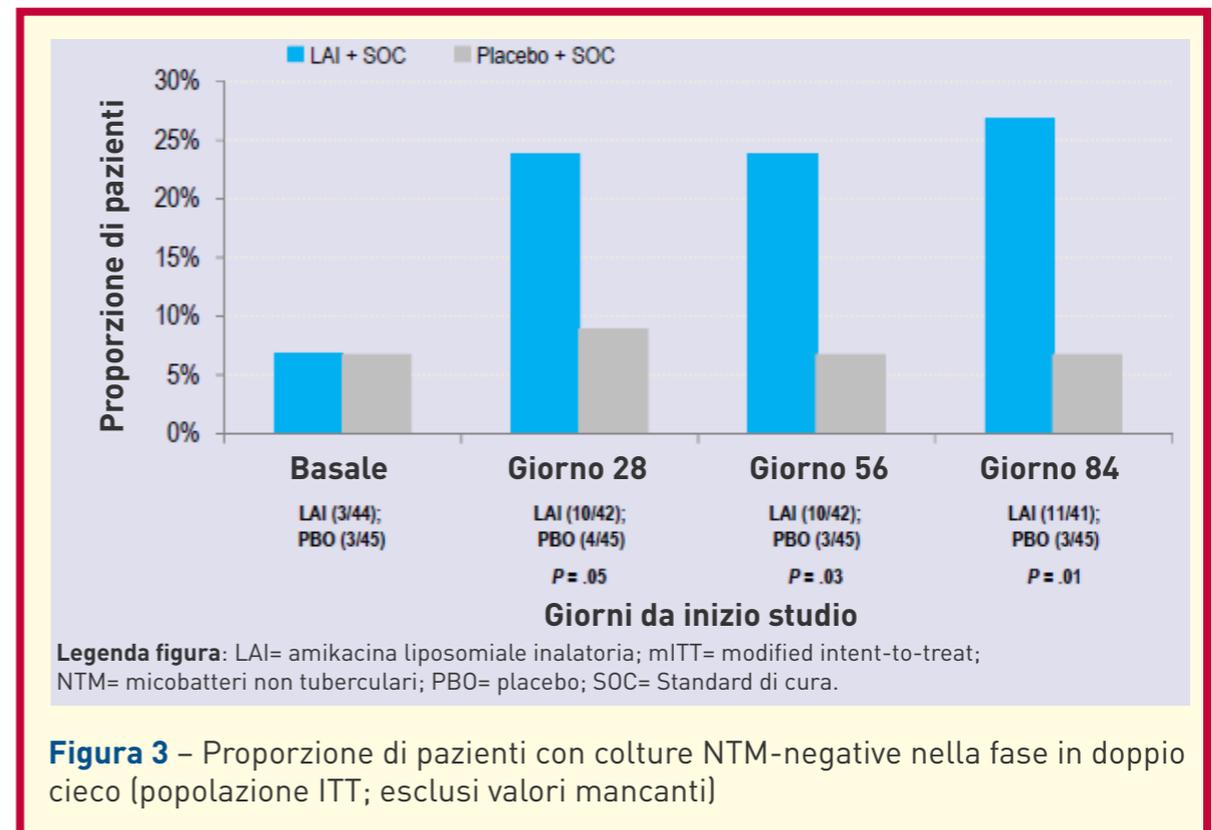
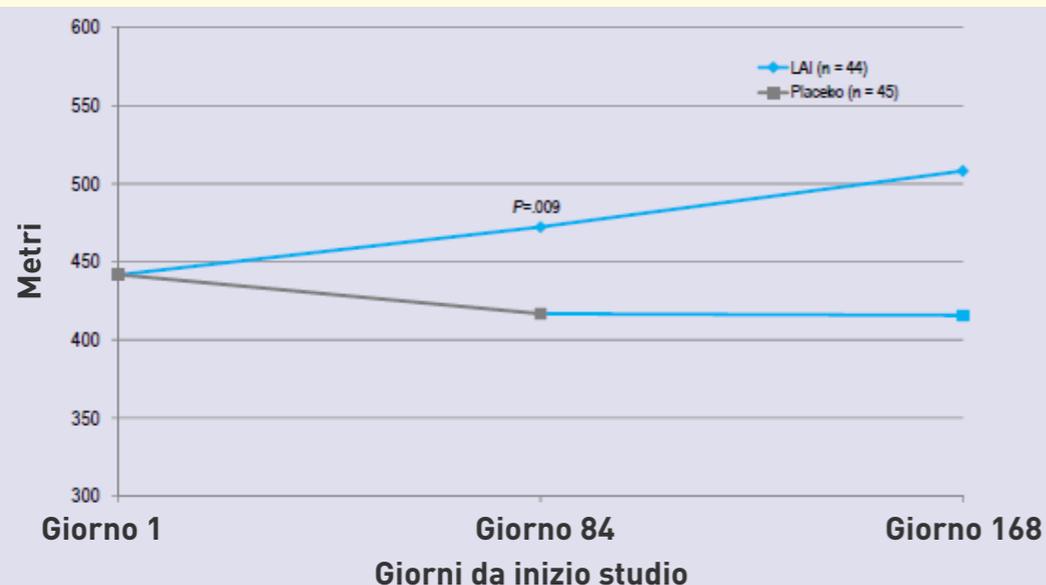


Figura 3 – Proporzione di pazienti con colture NTN-negative nella fase in doppio cieco (popolazione ITT; esclusi valori mancanti)



Legenda figura: 6MWT= test deambulazione 6 minuti; LAI= amikacina liposomiale per inalazione

Figura 4 – Distanza media percorsa al test 6MWT: fine della fase open-label (giorno 168; tutti i pazienti)

Sul fronte della safety, infine, sono stati documentati, prevalentemente, AE respiratori di grado lieve moderato (eventi respiratori locali ed esacerbazione infettiva di malattia polmonare). L'entità di questi episodi, però, è stata tale da non giustificare una sospensione/abbandono del trattamento.

Riassumendo

La ricerca farmaceutica ha individuato in LAI una formulazione in grado di ottimizzare l'uptake di amikacina all'interno dei macrofagi alveolari, all'interno dei quali si annidano gli NTM infettanti.

I risultati di efficacia di questa formulazione, provenienti da un trial di Fase II, sembrano promettenti in tal senso.

Insméd, l'azienda farmaceutica statunitense che sta sviluppando questa nuova formulazione inalatoria di amikacina, sta attualmente portando avanti uno studio randomizzato di Fase III,

in aperto, avente lo scopo di determinare l'eventuale valore aggiunto derivante dall'impiego di LAI in aggiunta ad un regime politerapico pre-esistente in soggetti con malattia polmonare sostenuta da MAC. Il trial, condotto in 31 centri, si proporrà anche l'obiettivo di migliorare le conoscenze sui possibili AE causati dal trattamento in questi pazienti.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416
2. Crowle AJ et al. Comparison of 15 laboratory and patient-derived strains of *Mycobacterium avium* for ability to infect and multiply in cultured human macrophages. *J Clin Microbiology.* 1986;24(5):812-21.
3. Groneberg DA et al. Expression of MUC5AC and MUC5B mucins in normal and cystic fibrosis lung. *Respiratory Medicine.* 2002;96(2):81-6.
4. Bansil R et al. Mucin structure, aggregation, physiologic functions and biomedical applications. *Current Opinion in Colloid and Interface Science.* 2006;11(2-3):164-170.
5. Boyd A et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: role of the alginate exopolysaccharide. *J of Industrial Microbiology.* 1995;15:162-8.
6. Hunt BE et al. Macromolecular mechanisms of sputum inhibition of tobramycin activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995;39(1):34-9.
7. Nichols WW et al. Inhibition of tobramycin diffusion by binding to alginate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1988;32(4):518-23.
8. Gordon CA et al. Antibiotic interaction and diffusion through alginate and exopolysaccharide of cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22(5):667-74.
9. Olivier KN et al. Randomized, double-blind, Placebo-Controlled Study and Open-label Extension of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Patient with Recalcitrant Non Tuberculous Mycobacterial Lung Disease (NTM-LD). Poster presented at the 2014 North American Cystic Fibrosis Conference, Atlanta (USA)

ASMA

- **Asma grave non controllato, benralizumab migliora sintomi, funzione polmonare ed esacerbazioni** 52
- **La gestione dell'asma secondo gli allergologi italiani: i risultati di una survey nazionale** 57
- **Una fotografia del paziente italiano affetto da asma severo, non controllato.** 59
- **Farmaci biologici per la cura dell'asma moderato-grave, come funzionano e a che punto siamo** 64
- **Asma severo, lo studio IDEAL ci dice quali pazienti sono adatti al trattamento con i diversi farmaci biologici** 70
- **Reslizumab, miglioramento della funzione polmonare e diminuzione delle esacerbazioni anche in pazienti con asma grave o non controllato** 73
- **Asma: tiotropio migliora la funzionalità respiratoria in età pediatrica** 75
- **Supplementazione vitamina D potenzialmente utile nella prevenzione degli attacchi d'asma** 77

ASMA GRAVE NON CONTROLLATO, BENRALIZUMAB MIGLIORA SINTOMI, FUNZIONE POLMONARE ED ESACERBAZIONI

L'anticorpo monoclonale benralizumab rappresenterà a breve una nuova opzione di trattamento per la gestione dell'asma grave eosinofila. È quanto emerge dai risultati di due studi clinici presentati durante il congresso dell'European Respiratory Society conclusosi a Londra pochi giorni fa e pubblicati sulla prestigiosa rivista Lancet. Questo anticorpo monoclonale migliora la qualità di vita dei pazienti con asma grave non controllato grazie alla diminuzione delle esacerbazioni e al miglioramento dei sintomi e della funzione polmonare.

L'asma è il risultato della risposta combinata di cellule strutturali, come quelle epiteliali e del sistema immunitario, macrofagi e cellule dendritiche, in risposta ad allergeni aerei, virus o altri insulti ambientali. Ciò determina la produzione, da parte dell'ospite di mediatori di infiammazione che guidano il processo morboso.

L'asma è una condizione che colpisce più di 300 milioni di individui a livello mondiale (circa 22 milioni di italiani), è causa di morbilità ed esercita un peso notevole sulla vita dei pazienti e in termini di impatto economico.

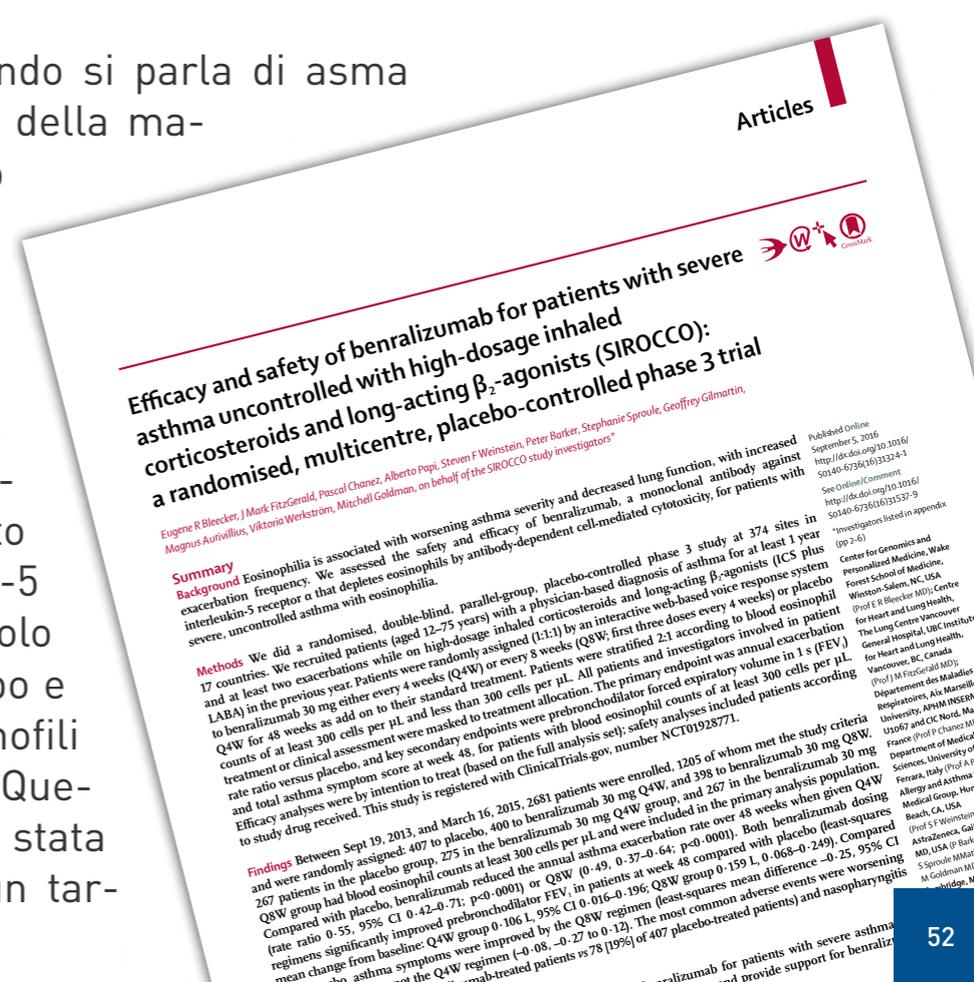
La maggior parte dei pazienti con asma è in grado di gestire la malattia con terapie inalatorie, come gli steroidi. Esiste però un 5%-10% che risulta resistente a questi farmaci e hanno una forma di malattia "severa".

Questa patologia è definita severa quando richiede il ricorso al trattamento con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria

(ICS), in associazione ad un secondo farmaco in grado di controllare la sintomatologia (e/o CS sistemici), allo scopo di prevenire lo sviluppo di forme asmatiche non controllate o che rimangono tali nonostante la terapia.

Da alcuni anni la ricerca si è spostata verso la sintesi di farmaci biotecnologici mirati a inibire mediatori fortemente implicati nel determinismo dell'asma, come le IgE e le citochine IL-4, IL-5 e IL-13, tra le principali responsabili a monte del processo infiammatorio e del rimodellamento delle vie aeree.

In particolare, quando si parla di asma eosinofilo, fenotipo della malattia caratterizzato da incremento dei livelli di eosinofili nell'espettorato e nel sangue periferico, correlato alla gravità della patologia è stato visto che l'interleuchina-5 (IL-5) gioca un ruolo chiave nella sviluppo e rilascio degli eosinofili dal midollo osseo. Questa interleuchina è stata individuata come un tar-



get terapeutico promettente, che ha portato allo sviluppo di anticorpi monoclonali umanizzati come mepolizumab, reslizumab e benralizumab.

Alcuni studi suggeriscono, a tal riguardo, come quasi il 60% dei pazienti affetti da asma severo presenti un'inflammatione eosinofila delle vie respiratorie.

«L'interleuchina 5 è uno specifico mediatore che attiva la cascata dell'arrivo, dell'attivazione e della persistenza nei tessuti degli eosinofili che potremmo definire il marcatore delle forme più gravi di asma. Ci sono almeno 3 farmaci, che agiscono su questo target, che stanno arrivando sul mercato e precisamente mepolizumab, reslizumab e benralizumab di cui ho coordinato l'attività dei centri che hanno prodotto dati in merito» ha dichiarato il prof. Pierluigi Paggiaro Ordinario di Malattie dell'apparato respiratorio, Università degli Studi di Pisa.

«Questi farmaci nel paziente giusto, quindi, il paziente realmente con asma grave non controllato dai dosaggi alti dei farmaci correnti che abbiamo oggi, cambia la vita ai pazienti con dimezzamento delle riacutizzazioni e miglioramento della qualità della vita.

Durante il congresso ERS 2016 il prof. J. Mark FitzGerald della Severe Asthma Clinic presso la University of British in Columbia, primo autore nello studio CALIMA ha precisato che gli effetti di questo farma-

co sono davvero importanti quando viene dato al giusto paziente e nel giusto momento.

Durante il congresso sono stati presentati nuovi dati su questo anticorpo sul controllo completo dell'asma grave derivanti dagli studi di fase III SIROCCO e CALIMA

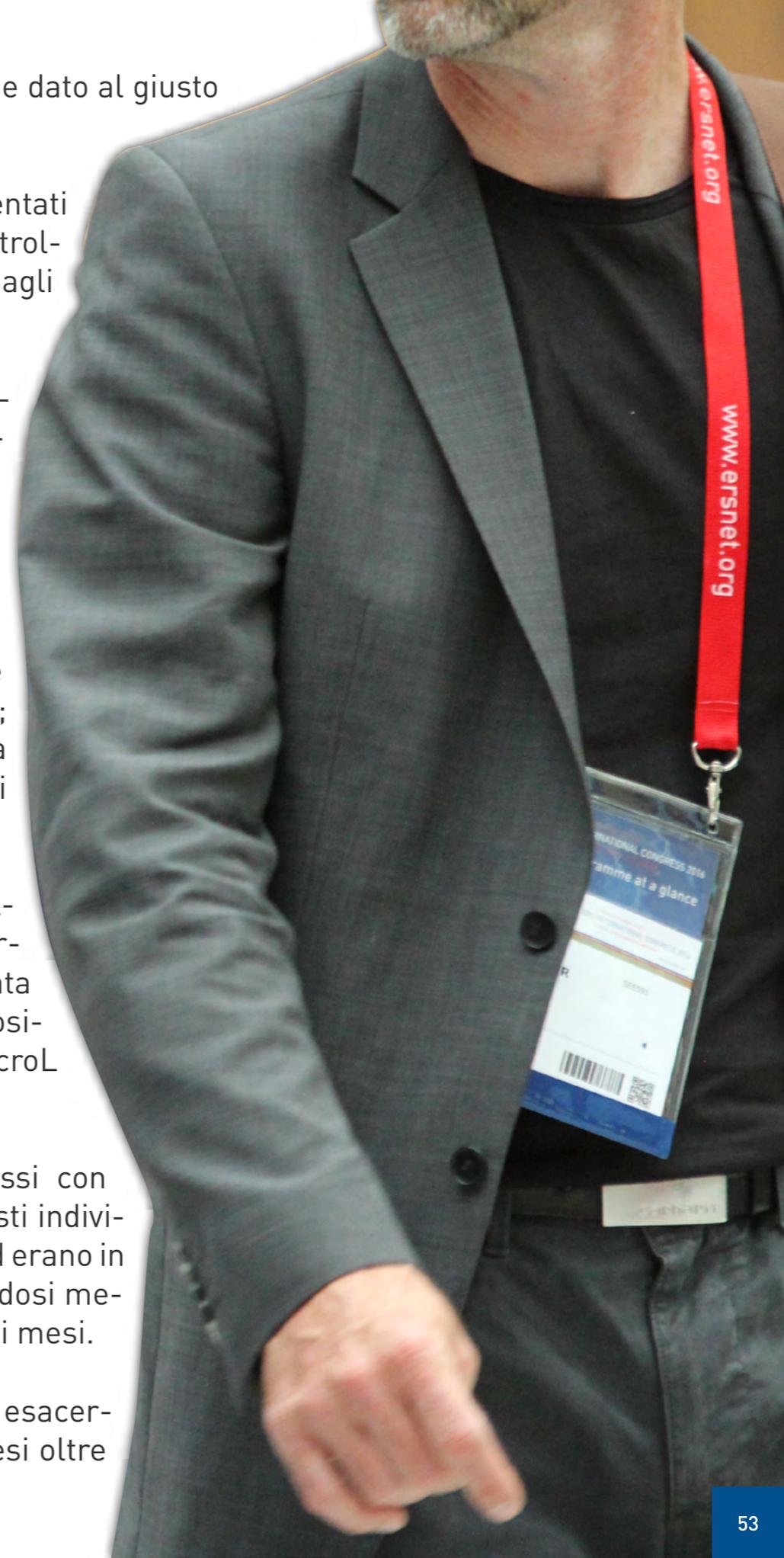
Questi due studi avevano uno scopo comune e cioè valutare la sicurezza e l'efficacia del benralizumab in soggetti con asma grave alla dose sottocutanea (sc) di 30 mg dopo trattamento per 4 o 8 settimane.

L'obiettivo primario era la percentuale di esacerbazioni annuali della malattia; mentre gli endpoints secondari erano la FEV1 e il punteggio relativo ai sintomi dell'asma.

La popolazione era formata principalmente da pazienti in trattamento con corticosteroidi e beta agonisti a lunga durata d'azione (ICS/LABA) con una conta di eosinofili pari o superiore a 300 cellule/microL al basale.

I partecipanti erano di entrambi i sessi con un'età variabile tra i 12 e i 75 anni; questi individui avevano asma grave diagnosticata ed erano in trattamento con alte dosi di ICS/LABA (dosi medie per il trial CALIMA) da almeno dodici mesi.

Inoltre, dovevano aver avuto almeno 2 esacerbazioni dell'asma negli ultimi dodici mesi oltre ad essere sintomatici.



Il trial SIROCCO ha avuto una durata di 48 settimane (1209 pazienti arruolati) e CALIMA di 56 settimane (1306 pazienti arruolati) con un disegno dello studio identico che ha previsto una randomizzazione 1:1:1 dei pazienti (2 gruppi trattati con benralizumab 30 mg sc per 4 settimane e un gruppo placebo sc per 4 settimane); un gruppo trattato con benralizumab 30 mg 4 settimane ha continuato per altro 4 settimane e il secondo gruppo trattato sempre con il farmaco in studio ha proseguito il trattamento per 8 settimane. Anche il gruppo placebo ha proseguito per altre 4 settimane prima della conta degli eosinofili.

Tutti i pazienti hanno continuato a ricevere la terapia di background a base di alte dosi di ICS/LABA.

Le caratteristiche della popolazione al basale erano chiaramente riferite a una popolazione con asma non controllato come un punteggio relativo al questionario ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire-6) pari a 2.8, un numero di esacerbazioni intorno a 2.8-3.0, una conta eosinofila superiore a 450 cellule/microL e un FEV1 di circa 57-58 indicando la broncocostrizione moderata.

Box – Cos'è benralizumab

Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto a livello della subunità α del recettore dell'interleuchina-5 (IL-5R α), cellula bersaglio nella malattie infiammatorie delle vie respiratorie, che riduce il numero di eosinofili nel sangue e nell'espettorato.

È, quindi, un anticorpo monoclonale anti - esinofilico che induce una deplezione diretta, rapida e quasi completa degli eosinofili, con un inizio dell'azione entro le 24 ore.

Gli eosinofili sono una particolare categoria di globuli bianchi che innescano infiammazione e iperreattività delle vie aeree nel 50% circa dei pazienti affetti da asma, comportando quindi frequenti esacerbazioni, disturbi della funzionalità polmonare e sintomi dell'asma e un peggioramento della qualità della vita.

L'azione del benralizumab porta alla deplezione degli eosinofili attraverso la citotossicità cellulare dipendente da anticorpi (ADCC), un processo mediante il quale le cellule naturali killer vengono attivate per contrastare gli eosinofili; consente la riduzione diretta, rapida e pressoché completa degli eosinofili nel midollo osseo, nel sangue e nel tessuto target.

Il farmaco è stato sviluppato da MedImmune, la divisione di ricerca e sviluppo biologico globale di AstraZeneca.

Il benralizumab è l'unico anticorpo monoclonale che ha come target diretto gli eosinofili; la modalità anti-citochine ha, infatti, un effetto indiretto sulla funzione degli eosinofili, mepolizumab e reslizumab inibiscono il legame dell'interleuchina 5 (IL-5) al suo recettore.

«Questa molecola è un farmaco particolarmente interessante perché ha un meccanismo d'azione un pochino diverso dagli altri due»-ha precisato il prof. Paggiaro. «Mentre mepolizumab e reslizumab vanno a bloccare l'interleuchina e la sua libera circolazione nel sangue, quindi, impediscono che questa agisca sulle varie popolazioni cellulari, il benralizumab va a bloccare, sulle cellule, il recettore a cui dovrebbe attaccarsi l'IL-5 per attivarli. Quindi, forse potremmo aspettarci un effetto leggermente più ampio in quanto dovrebbe esserci un blocco migliore dell'attivazione indotta dall'IL-5 non soltanto sugli eosinofili ma anche su altre popolazioni cellulari che sono sicuramente importanti nell'intera cascata infiammatoria che è alla base dell'asma grave».

ACQ-6 è uno score che misura l'adeguatezza del controllo dell'asma. In generale, i pazienti con un punteggio inferiore 1 avranno l'asma adeguatamente controllato mentre sopra il punteggio 1 l'asma risulta non ben controllato.

I risultati hanno mostrato che il benralizumab riduce significativamente la percentuale di esacerbazioni annuali di asma con un 51% di riduzione nei soggetti trattati per 8 settimane e del 45% nei soggetti trattati per 4 settimane nello studio SIROCCO.

Un riduzione inferiore è stata ottenuta nel trial CALIMA in cui è stata osservata una diminuzione del 28% dopo 8 settimane e del 36% dopo 4 settimane.

Altro risultato interessante riguarda la riduzione nel numero di esacerbazioni che è stata del 57% nel caso del trial SIROCCO nei pazienti trattati per 8 settimane e del 46% per quelli trattati per 4 settimane.

Nello studio CALIMA la situazione è risultata analoga con una diminuzione del 51% dopo 8 settimane e del 45% dopo 4 settimane.

Anche per quanto riguarda il prolungamento del tempo fino alla prima esacerbazione è decisamente allungato in seguito al trattamento rispetto al placebo.

La funzione polmonare è risultata di 159 mL in più dopo trattamento per 8 settimane e di 106 mL in più dopo 4 settimane nel trial SIROCCO; per CALIMA erano 125 mL in più dopo 4 settimane e 116 in più dopo 8 settimane.

I pazienti hanno migliorato la loro funzione polmonare e il miglioramento nella FEV1 osservato dopo la prima dose di benralizumab si è mantenuto durante il periodo di trattamento; il segnale di miglioramento è, quindi, visibile fin da subito. Questo è importante anche per identificare il paziente che risponde perché se il soggetto con asma reagisce al farmaco, questa risposta arriva subito e si mantiene nel tempo.

«L'esperienza pratica che abbiamo avuto nella conduzione degli studi ma anche i risultati che abbiamo visto ci danno larga soddisfazione»- ha commentato il prof. FitzGerald -«Il miglioramento era maggiore nei soggetti a più alto rischio di esacerbazioni (eos >300/ microL e almeno 3 esacerbazioni nell'anno precedente)».



Il benralizumab per 8 settimane ha significativamente migliorato i sintomi globali dell'asma giornalieri rispetto al placebo. È importante sottolineare che il dosaggio ogni otto settimane si è dimostrato altrettanto efficace quanto il trattamento ogni quattro settimane, e questo dovrebbe garantire un vantaggio a benralizumab rispetto ai farmaci rivali, che devono essere assunti ogni mese.

Infine, per quanto concerne gli effetti collaterali è stato visto che non sono stati evidenziati effetti gravi e che i principali erano problematiche in accordo con l'asma non controllato e che non era evidente un trend di effetti e neanche effetti anafilattici legati a tale farmaco, ma piuttosto effetti singoli.

«Gli anticorpi monoclonali ha evidenziato il prof. Paggiaro- cambieranno l'approccio per questo gruppo di pazienti, non grandissimo, ma sicuramente importante dal punto di vista economico e di qualità della vita. Verrà richiesta molta più competenza e attenzione da parte dei centri che avranno un compito molto importante e cioè valutare accuratamente questi pazienti per poter fare una prescrizione realmente adattata alle caratteristiche del singolo».

In conclusione, il benralizumab alla dose di 30 mg sc migliora significativamente diverse misure relative all'asma grave come mostrato dai due studi di fase III SIROCCO e CALIMA: riduzione della percentuale di esacerbazioni annuali di asma (fino al 51%), miglioramento della funzione polmonare (fino a 150 mL nella FEV1 dalla prima dose e stabile nel tempo), miglioramento dei sintomi giornalieri dell'asma come tosse, respiro affannoso e respiro corto con miglioramento della qualità della vita.



LA GESTIONE DELL'ASMA SECONDO GLI ALLERGOLOGI ITALIANI: I RISULTATI DI UNA SURVEY NAZIONALE

Come è noto, l'asma colpisce più di 300 milioni di individui nel mondo (2,5 milioni solo nel nostro Paese). Inoltre, secondo uno studio, in Europa, quasi in paziente asmatico su 2 non è ben controllato (1), con ricadute negative in termini di limitazione delle attività quotidiane e riduzione della produttività lavorativa e scolastica.

Come approcciano il paziente asmatico gli allergologi italiani? Quali le insidie e i bisogni insoddisfatti che si trovano ad affrontare nella gestione clinica sul campo?

A queste domande ha cercato di rispondere una survey nazionale, condotta congiuntamente da ricercatori del centro dell'Asma e dall'Unità di Allergologia del Policlinico Universitario di Verona, del Dipartimento di Allergologia e Malattie Respiratorie di Genova e dal Dipartimento medico-scientifico di GSK (2).

A questa survey, implementata sul web hanno risposto tutti gli allergologi che avevano visitato il sito internet SIAAIC (Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica) e avevano dato l'assenso a partecipare allo studio.

La survey si basava sulla risposta (in forma anonima) a 16 quesiti relativi l'epidemiologia, i fattori di rischio, gli approcci di trattamento utilizzati e l'aderenza alla terapia.

Alcune domande, inoltre, prevedevano che l'allergologo mettesse in ordine le varie risposte proposte in ordine di importanza.

Quali sono stati i risultati della survey?

Hanno risposto alla survey 174 allergologi. Di questi, più della metà (54%) ha riferito di visitare fino a 10 pazienti/settimana, mentre il 35,3% ha dichiarato un numero di visite settimanali di pazienti asmatici compreso tra 10 e 30.

Analizzando le cause principali di visite di follow-up, queste erano dovute, per più della metà dei casi (56,5%) a check-up di routine e per il 41% dei casi a peggioramento della sintomatologia. Le apnee notturne, il reflusso gastroesofageo e l'obesità sono risultati essere i principali fattori di rischio rilevati nei pazienti con asma scarsamente controllato (**Tabella 1**).

Tabella 1 - Classificazione delle comorbidità/fattori di rischio con impatto sul controllo dell'asma

Comorbidità/Fattore di rischio	Classificazione
Rinite	2,97
Rinosinusite	2,75
Obesità	3,82
Fumo	3,44
Reflusso Gastroesofageo	3,78
Sindrome apnee notturne	4,2

L'iperresponsività bronchiale, l'aumento dei livelli di NO e la ridotta tolleranza all'esercizio sono stati considerati gli indicatori più importanti di severità asmatica da parte degli allergologi interpellati (**Tabella 2**).

Tabella 2 – Classificazione indicatori severità malattia asmatica

Indicatore	Classificazione
Punteggio ACT <20	>4
Tolleranza all'esercizio (test deambulazione)	>5
Alterazione parametri funzionali	>5
Incremento livelli eNO	>5
Iperresponsività bronchiale severa	>5
Esacerbazione severa (ospedalizzazione, visite Pronto Soccorso)	3
Variabilità giornaliera PEF >20%	4,5
Declino FEV1	>3

Passando alle intenzioni terapeutiche, la survey ha mostrato come la combinazione ICS/LABA sia risultata essere il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti da parte degli allergologi interpellati (**Tabella 3**). Inoltre, la rapida insorgenza d'azione e un dosaggio flessibile di ICS sono stati considerati i fattori in grado di ottimizzare l'efficacia della terapia.

Tabella 3 – Opzioni di trattamento asma secondo gli allergologi italiani

Classe Farmaci	%
ICS/LABA (uso regolare)	87,30%
Antagonisti leucotrieni+ antistaminici	6,7
ICS	4,5
ICS+ antagonisti leucotrieni	0,7
ICS/LABA al bisogno	0,7

Anche gli allergologi, infine, concordano sul fatto che la scarsa aderenza alla terapia, dovuta, prevalentemente, a complessi regimi posologici o ad aspetti di carattere economico (in particolare, i costi elevati degli steroidi intranasali utilizzati per il

trattamento delle riniti concomitanti), influenzi negativamente il controllo dell'asma.

Riassumendo

Gli allergologi sono coinvolti attivamente nella gestione dell'asma, come documentato in questa survey. Le comorbidità sono anch'esse frequenti e, come è stato visto nella survey, possono impattare negativamente sul controllo della malattia. I risultati ottenuti da questa indagine web su un campione di allergologi, nel complesso, suggeriscono come l'adozione di un counseling strutturato potrebbe migliorare la consapevolezza dei pazienti del proprio stato di malattia e, al contempo, migliorare l'aderenza alla terapia, che non deve essere complessa ma deve puntare a favorire le opzioni farmacologiche basate sulla rapida insorgenza dell'effetto e su un dosaggio flessibile di ICS.

Bibliografia

1. Demoly P et al, Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012; 21:66-74.
2. Magnoni MS et al. Asthma management among allergists in Italy: Results from a survey. [PA4215], ERS 2016, London



UNA FOTOGRAFIA DEL PAZIENTE ITALIANO AFFETTO DA ASMA SEVERO, NON CONTROLLATO.

Qual è l'identikit del paziente tipo affetto da asma severo, non controllato, nel nostro Paese? Quali i fattori associati all'insorgenza di asma (a breve e a lungo termine)?

È possibile oggi fare un quadro più preciso della situazione grazie al RitA (Registro Italiano Asma grave/non controllato), attualmente consultabile presso il sito internet dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it/site/asmagrave>) e di cui sono stati resi noti alcuni dati nel corso dell'ultimo congresso ERS dal **prof. Giovanni Viegi**, responsabile dell'Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare del CNR di Pisa.

Perché un registro sull'asma grave non controllato?

Nonostante il peso socio-economico dell'asma e soprattutto dell'Asma Grave e Asma Non Controllato, una stima del reale impatto e dei costi correlati alla malattia, fino ad oggi, erano stati ottenuti solo indirettamente da studi epidemiologici di popolazione, e una valutazione dell'impatto e della diffusione di questa condizione sul territorio nazionale non era disponibile.

Di qui il razionale del progetto AGAVE (Asma Grave: follow up di coorti epidemiologiche e cliniche, tramite registro e questionari; appropriatezza terapeutica e valutazione degli esiti, in rapporto alle linee guida GINA), un progetto di ricerca indipendente, finanziato da AIFA, durato dal 2010 al 2014, che ha coinvolto 8 Unità Operative di tutta Italia: l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa e l'Istituto Superiore di Sanità, come coordinamento, il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RomaE, il Dipar-

timento di Salute Pubblica e Medicina di Comunità dell'Università di Verona, il Dipartimento di Fisiologia e Nutrizione Umana dell'Università di Palermo, il Dipartimento Toraco Vascolare dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, il Dipartimento di Malattie immuno-allergiche e respiratorie dell'Azienda Ospedaliera di Ancona e il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Perugia.

L'obiettivo generale dello studio era quello di valutare l'efficacia delle strategie terapeutiche in pazienti affetti da Asma Grave/Asma Non Controllato definite secondo le linee guida GINA, in campioni di popolazione generale e clinici, attraverso l'implementazione del Registro Italiano Asma grave/non controllato (RitA) on-line.

Due, nello specifico, gli obiettivi dello studio: 1) valutare, in un campione di asmatici della popolazione italiana adulta, l'adeguatezza del trattamento e il controllo dell'asma in base alle nuove linee guida GINA; 2) identificare i fattori predittivi di gravità e di scarso controllo dell'asma.

“Il RitA – spiega ai nostri microfoni il prof. Viegi – serve, sostanzialmente, a raccogliere informazioni di carattere anamnestico, legate alle caratteristiche dei pazienti con asma grave non controllato, i fattori di rischio e il tipo di terapia che utilizzano, nonché dati sull'uso dei servizi sanitari, comprese le ospedalizzazioni. Il Registro – strumento da sempre molto utilizzato nel nord Europa (in particolare in Scandinavia) non solo è utile per

monitorare la reale dimensione del problema e per valutare l'efficacia di progetti specifici di implementazione di linee guida o di programmi di intervento in questo campo, ma è perfettamente funzionale all'esecuzione di nuovi studi clinici di intervento. Ciò in quanto, a differenza delle informazioni provenienti dalle indagini epidemiologiche di popolazione, consente di focalizzarsi sui casi più gravi e di creare casistiche numericamente sufficienti per l'implementazione di trial clinici ad hoc".

Cenni sulla composizione del Registro

Il registro, contiene informazioni demografiche, cliniche, funzionali e relative allo status infiammatorio relative a pazienti adulti con asma severo o non controllato, identificati tra il 2011 e il 2014 e provenienti da 27 centri clinici e 3 centri epidemiologici dislocati sul territorio della penisola.

La gravità e il controllo della malattia asmatica sono stati verificati mediante intervista clinica, questionari sulla QoL (SF-36) e controllo dell'asma (ACT). Inoltre, i pazienti inclusi nel registro sono stati sottoposti a test allergologici cutanei, dosaggio delle IgE sieriche e prove di funzionalità respiratoria (test broncoprovocazione e broncodilatazione).

Il controllo e la gravità dell'asma sono stati valutati, in accordo alle linee guida GINA, sulla base dei parametri di funzionalità respiratoria (FEV1) e delle risposte al questionario clinico. In particolare sono stati considerati la frequenza dei sintomi diurni e notturni, il numero di attacchi d'asma, la limitazione delle attività quotidiane lavorative e non, l'uso di beta-2 agonisti al bisogno, l'uso di steroidi orali, i ricoveri ospedalieri e le visite al Pronto Soccorso.

I pazienti avevano una diagnosi di asma severo da almeno un anno, in accordo alle linee guida GINA e/o una diagnosi di asma non controllato, nonostante un trattamento di step IV-V nel corso dell'ultimo trimestre.

Qual è l'identikit del paziente con asma severo/non controllato?

Nella prima delle due comunicazioni presentate al Congresso (1), è emerso come il paziente-tipo sia, nella maggior parte dei casi, di sesso femminile (60,9%), obeso o in sovrappeso (64,7%), con asma ad insorgenza tardiva (30 anni; prima diagnosi tardiva a 34 anni) (Tabella 1), atopia, incremento dell'infiammazione sostenuta da eosinofili e presenza di alcune comorbilità – prevalentemente rinite allergica (62,4%), reflusso gastroesofageo

Tabella 1 – Caratteristiche generali dei pazienti con asma severo/non controllato

	N	
Donne (%)	493	60,6
Età (Media+- SD)	483	53,8 +- 13,4
Range età (anni)	483	19-86
Livello di istruzione (%)	453	
Elementari		16,1
Medie		32,9
Medie superiori		38
Università		13
Età insorgenza sintomi (media +- SD)	443	30,2 +- 16,8
Età alla diagnosi (media +-SD)	452	34,4 +- 16,8
BMI	481	27,3 +- 5
Gruppi BMI	481	
Sottopeso/normali		35,4
Sovrappeso		38,2
Obesi		26,4
Status fumatore (%)	469	
Fumatori		2,8
Ex-fumatori		33,2
Non fumatori		64
Pacchetti sigarette/anno (media +-SD)	92	21,6 +- 23,9
Familiarità asma	381	39,6
Asma allergico (%)	472	83,1

[42,1%), poliposi nasale (30,2%), congiuntivite allergica (30,2%), ipersensibilità all'ASA (22%) e, in misura minore bronchiectasie (13,9%) e BPCO (12,8%) (**Tabella 2**).

Tabella 2 – Comorbidità in pazienti con asma severo/non controllato

Comorbidità più frequenti	%
Rinite allergica	62,4
Malattia da reflusso gastroesofageo	42,1
Sinusite	37,9
Congiuntivite allergica	30,2
Polipi nasali	30,2
Ipersensibilità ASA	22
Comorbidità meno frequenti	%
Bronchiectasie	13,9
BPCO	12,8
Disturbi psichici	9,2
Disfunzione corde vocali	8
Sindrome apnee notturne	5,6
Asma da esposizione occupazionale	4,8
Churg Strauss syndrome	2,8
Aspergillosi	1,9

Oltre alla combinazione broncodilatatore/corticosteroidi, il 51,6% dei pazienti è stato trattato con antileucotrieni, il 19,5% con anticolinergici, il 15,8% con CS orali, il 69,4% con anti-IgE (**Tabella 3**).

L'aderenza alla terapia è risultata buona nell'86% dei casi, parziale nell'11,9% e scarsa nel 2,1% (**Tabella 3**).

“Questo dato – spiega il prof. Viegi - non è in contraddizione con i risultati di altri studi che documentano una scarsa aderenza del paziente asmatico alla terapia prescritta. L'apparente contraddizione si spiega con il fatto che il RitA non prende in considerazione, per definizione, i pazienti con asma lieve-moderato che, in ragione di questa peculiare condizione, potrebbero essere indotti a trascurare il trattamento prescritto”.

Tabella 3 – Trattamento farmacologico dei pazienti con asma severo/non controllato

	N	Totale
ICS (mcg) BDP dose equivalente	398	2000 (800-2000)
ICS (%)	488	97,1
LABA (%)	488	93,6
UltraLABA (%)	488	0,8
LTRA (%)	488	53,3
Teofillina (%)	488	10,7
Anti-IgE (%)	488	64,1
Corticosteroidi orali (%)	488	16
GINA GL step (%)	414	
Step 1		0,5
Step 2		0,2
Step 3		4,6
Step 4		26,3
Step 5		59,9
Non secondo GL		8,5
Immunoterapia specifica	196	4,1
Aderenza terapia antiasmatica (%)	478	
Buona		86
Parziale		11,9
Scarsa		2,1

Nonostante l'elevata aderenza alla terapia, dai dati del registro emerge che il 40% dei pazienti italiani mostra uno scarso controllo dell'asma, in accordo alle linee GINA, come confermato dai punteggi ACT e ACQ.

Negli ultimi 12 mesi, infatti, è stato documentato nei pazienti con asma severo e/o non controllato un numero medio di esacerbazioni di malattia pari a $1,5 \pm 2,4$. Il 9,7% di questi pazienti ha effettuato una visita in Pronto Soccorso, il 7,3% è stato ricoverato, mentre il 57,5% dei pazienti ha assunto steroidi orali in presenza di esacerbazioni.

Quali i principali fattori di rischio di asma severo e/o non controllato?

Nel secondo poster presentato al Congresso (2), il risultato principale emerso, invece, è che l'ambiente di residenza può influenzare la tipologia asmatica di questi pazienti.

I dati di questo poster, oltre a confermare la prevalenza di soggetti con asma ad insorgenza tardiva rispetto a quelli con asma ad insorgenza precoce (77,5% vs 22,5%) (Tabella 4), hanno documentato che la componente allergica è meno frequente nell'asma ad insorgenza tardiva rispetto a quella ad insorgenza precoce (76,4% vs 92,1%). Inoltre, l'asma ad insorgenza precoce è risultata più frequente nei pazienti residenti in zone urbane (89,9% vs 70%), mentre l'asma ad insorgenza tardiva in quelli residenti al di fuori delle zone urbane.

Tabella 4 – Prevalenza forme asmatica

Forma	%
Asma ad insorgenza tardiva (>18 anni)	77,5
Asma ad insorgenza precoce (<18 anni)	22,5

Ciò è stato confermato da un'analisi di regressione logistica multivariata, aggiustata per fattori confondenti (età, sesso, status di fumatore, area di residenza, esposizione ambiente di lavoro, asma allergico, sintomatologia riferita nel corso di un anno, presenza di almeno una comorbidità), dalla quale emerge che i pazienti con asma ad insorgenza tardiva hanno mostrato, rispetto a quelli con asma ad insorgenza precoce, un odd ratio più elevato di esposizione ad inquinanti (polveri, fumi, gas) al lavoro (OR=3,30; IC95%=1,47-7,43) o di riferire sintomatologia nel corso dell'anno (OR=2,44; IC95%= 1,11-5,33). Al contrario, i pazienti con asma ad insorgenza tardiva hanno mostrato, rispetto a quelli con asma ad insorgenza precoce, un odd ratio più ridotto di residenza in aree urbane e suburbane (OR=0,34; IC95%= 0,13-0,94) e di asma allergico (OR=0,16; IC95%=0,04-0,64) (Tabella 5).



 **GUARDA IL VIDEO**

Riassumendo

Nel commentare questi risultati, il prof. Viegi ha tenuto a sottolineare ai nostri microfoni l'importanza dei fattori di rischio ambientale nell'epidemiologia delle diverse forme asmatiche (ad insorgenza precoce o tardiva, di natura allergica o meno). Di qui l'importanza di effettuare nei pazienti asmatici un'anamnesi accurata anche dei fattori di rischio ambientali e occupazionali.

Tabella 5 – Fattori di rischio associati con asma ad insorgenza tardiva: risultati analisi regressione logistica (OR; IC95%)

Fattore di rischio	OR (IC95%)
Esposizione lavorativa a polveri/fumi/gas	3,30 (1,47-7,43)
Sintomatologia annuale	2,44 (1,11-5,33)
Residenza in aree urbane/suburbane	0,34 (0,13-0,94)
Asma allergico	0,16 (0,04-0,64)

Nel complesso, i dati provenienti dal RitA sottolineano l'utilità dello strumento "registro" per migliorare la comprensione delle caratteristiche cliniche dei pazienti con asma severo/non controllato e per la gestione di questi pazienti di difficile trattamento, nonostante l'elevata aderenza alla terapia.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Maio S et al. *The Italian registry for severe/uncontrolled asthma. [PA4218], ERS 2016, Londra*
2. Maio S et al. *Late-asthma onset and associated factors. [PA4580], ERS 2016, Londra*



FARMACI BIOLOGICI PER LA CURA DELL'ASMA MODERATO-GRAVE, COME FUNZIONANO E A CHE PUNTO SIAMO

La gestione attuale dell'asma si basa sull'uso di corticosteroidi per via inalatoria, ma alcuni pazienti non rispondono bene a questa terapia anche se in associazione a broncodilatatori a lunga durata d'azione o ad inibitori dei leucotrieni. Il campo della terapia biologica è cresciuto notevolmente negli ultimi due decenni, con l'attuale disponibilità di alcune molecole, con approcci distinti e altamente selettivi per interferire con le vie respiratorie e l'infiammazione allergica ed eosinofila comune alla maggior parte dei pazienti con asma. Durante il congresso dell'European Respiratory Society, che si è svolto a Londra dal 3 al 7 settembre 2016, si è parlato anche di questi nuovi farmaci e in questo articolo abbiamo cercato di fare il punto della situazione sui meccanismi ad oggi conosciuti su cui agiscono queste molecole e sulle conoscenze attuali su questi nuovi trattamenti. L'asma è una patologia molto eterogenea la cui gestione ha subito numerosi cambiamenti negli ultimi anni.

Innanzitutto, sono stati resi disponibili nuovi test che hanno permesso di ridefinire la classificazione della malattia in sottotipi in accordo con le implicazioni prognostiche e terapeutiche.

In particolare, come descritto dal dr. Antonio Foresi, dr.ssa Barbara Barbone e dal dr. Giampaolo Cavigioli del Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni (MI), Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria in uno speciale dell'AIPO (Associazione italiana pneumologi ospedalieri) curato dal prof. Pierluigi Paggiaro e dr. Antonio Foresi nell'asma grave possiamo identificare

diversi fenotipi, in particolare come definito da Nel et al sono cinque e comprendono: asma fatale; asma quasi fatale (NFA); brittle asma; asma catameniale e asma indotto da aspirina.

Sono stati anche individuati nuovi target di trattamento che hanno sconvolto il panorama clinico sia in termini di modifica delle linee guida, sia per l'adozione nella pratica clinica da parte di medici e sistema sanitario.

Bisogna anche considerare che il termine asma è un po' come un ombrello sotto il quale si raccolgono diverse manifestazioni cliniche ad origine precoce o tardiva. Si sovrappongono sintomi, esacerbazioni e FEV1.

Guardando al passato, i pazienti con caratteristiche simili venivano raggruppati e trattati in maniera analoga; col passare del tempo si è capito che molti pazienti non rispondono alla terapia considerata lo standard di cura, come dicono gli inglesi "One size does not fit all".

L'evoluzione delle ricerche in questo campo ha mostrato come le differenze cliniche nella risposta al trattamento dipendono da variazioni di molteplici meccanismi, tra cui fattori genetici, farmacologici, fisiologici, biologici e immunologici.

Spesso sentiamo usare termini come fenotipo ed endotipo; ma cosa sono?

Il fenotipo è l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili in un individuo e che sono il risultato dell'interazione di uno specifico genotipo con l'ambiente (es. atopia, obesità).

L'endotipo è, invece, il sottotipo di una condizione che è definita da un meccanismo funzionale distinto o patobiologico (es. eosinofilico).

Endotipo e fenotipo non sono ancora ben definiti nell'asma e forse anche per questo c'è un inadeguato controllo della malattia con la terapia standard oltre a un'incompleta comprensione dei meccanismi infiammatori. Nel mettere un po' di luce a questi tanti punti oscuri possono aiutarci i biomarcatori.

Perché è importante avere dei biomarcatori?

I biomarcatori possono servire a: definire la popolazione che potrà avere maggiori benefici da un farmaco; predire il decorso della malattia; monitorare gli effetti della terapia; monitorare gli eventi avversi; identificare nuovi pathway biologici; facilitare l'identificazione di nuovi target farmacologici.

La ricerca ha portato allo sviluppo di vari biomarcatori per l'asma che si possono dosare in differenti liquidi corporei: sputo, saliva, urine, sangue periferico, aria espirata e lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsie.

In questi comparti è possibile dosare citochine (in tutti questi liquidi), metaboliti dei leucotrieni (urine), markers di stress ossidativo o composti organici volatili (aria espirata), eosinofili e IgE (sangue) etc.

Alcuni di questi sono marker già approvati e usati nella pratica clinica, altri sono in fase di validazione.

La broncoscopia con biopsie e BAL è considerato il gold standard per valutare l'infiammazione delle vie aeree anche se poco

maneggevole nella pratica quotidiana.

Per l'asma atopico il biomarker più importante sono le IgE; per l'asma Th2 (il tipo 2 (Th2) produce citochine (IL-4, -5, -6, -9 e -13) che mediano le reazioni allergiche) oltre agli alti livelli di IgE si riscontrano anche alti livelli di IL-4, IL-5 e IL-13 nel sangue circolante e nelle vie aeree.

Altro biomarker emergente da diversi studi è la periostina, proteina rilasciata dalla matrice cellulare delle vie aeree epiteliali stimulate dall'IL-13; sembra essere un biomarker nell'infiammazione eosinofila o guidata dai Th2.

Nel 40%-60% dei pazienti con asma si ha un aumento degli eosinofili nello sputo e nelle vie aeree; qui queste cellule contribuiscono al mal funzionamento delle vie aeree e al rimodellamento del tessuto.

Nell'asma moderato-grave gestire l'infiammazione generata dagli eosinofili è un goal molto importante. Gli studi hanno mostrato che un'elevata concentrazione di queste cellule nello sputo può persistere nei soggetti sottoposti alla terapia standard (Chung et al. 2014).

I biomarker possono aiutarci anche nello stabilire un approccio migliore alla terapia, personalizzato, tagliato su misura del paziente.



Uno schema di questo approccio potrebbe essere il seguente: dopo la diagnosi si stabilisce se si è di fronte a un'asma refrattario, si caratterizza il sottotipo (tramite genotipo e fenotipo), si arriva a determinare l'endotipo e tramite i biomarker presenti nel sangue, nello sputo etc (come detto sopra) si arriva a una terapia "tailored", quindi, a misura delle caratteristiche del paziente.

Quali sono le nuove terapie per il trattamento dell'asma severo che impattano sulla biologia degli eosinofili?

Ci sono nuovi farmaci biologici che vanno ad agire sulle interleuchine nei pazienti con elevata conta eosinofila.

Mepolizumab e reslizumab sono approvati sia dall'FDA che dall'EMA; questi due anticorpi monoclonali vanno a colpire l'interleuchina IL-5, mentre in fase III clinica troviamo benralizumab che ha un meccanismo leggermente diverso andando ad agire anche sul recettore dell'IL-5.

In fase III di sperimentazione clinica, ma con un meccanismo che si esplica sulla interleuchina IL-4 e IL-13, troviamo lebrikizumab, tralokinumab e dupilumab (quest'ultimo ha come target il recettore dell'IL-13).

Anticorpi monoclonali anti-interleuchina 5

Per quanto riguarda il mepolizumab, lo studio DREAM nell'asma severo eosinofila ha mostrato che tale farmaco riduce il numero di esacerbazioni: la sua efficacia migliora con l'aumento dell'eosinofilia (a tutte le dose da 75 mg a 750 mg) (Pavord et al 2012). Allo stesso modo uno studio del 2014 pubblicato sul New England Journal of Medicine ha mostrato che il mepolizumab intravenoso alla dose di 75 mg e sottocutaneo alla dose di 100 mg diminuisce significativamente le esacerbazioni dell'asma fino a 32 settimane (47% e 53%, $p < 0.001$ rispetto al placebo) e migliora la FEV1 ($p = 0.02$ e $p = 0.03$).



Prof. Pierluigi Paggiaro

Anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma, le novità in arrivo

GUARDA IL VIDEO

Lo studio IDEAL, presentato al congresso di Londra, ha evidenziato come nella popolazione europea con asma severo, non in trattamento con omalizumab, circa un quarto dei pazienti sono eleggibili per il trattamento con mepolizumab. Di questi un quarto appare idoneo al trattamento con omalizumab secondo i criteri EU1 ed EU2 e circa un quinto sembra adatto al trattamento con entrambi, mepolizumab e reslizumab.

Precisiamo che i criteri EU1 considerano pazienti con almeno una esacerbazione clinica significativa nell'ultimo anno, livelli basali di IgE, positività verso il test di radioallergoassorbimento e con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) inferiore all'80%; il secondo set di criteri (EU2) comprendono almeno due esacerbazioni cliniche nell'anno precedente e un punteggio ACQ-5 di almeno 1.5. Questo riflette un po' quanto richiesto dall'UE e cioè considerare il paziente con esacerbazioni multiple di asma severo e con frequenti sintomi giornalieri e risvegli notturni.

Sul reslizumab, due studi controllati con placebo del 2015 pubblicati su Lancet Respiratory Medicine hanno evidenziato come

tale molecola riduca il tempo fino alla prima esacerbazione con una significatività elevata ($p < 0.0001$) oltre a migliorare la funzione polmonare (Castro M. et al., 2015).

Durante il congresso ERS 2016 sono stati presentati i risultati di un'analisi post-hoc, pool di due studi della durata di 52 settimane in pazienti con inadeguato controllo dell'asma e conta eosinofila superiore ai 400 microL che utilizzavano dosi medio elevate di corticosteroidi inalatori. L'analisi dei dati ha mostrato che il trattamento con reslizumab rispetto al placebo diminuisce le esacerbazioni (RR 0.41 [95% CI: 0.28, 0.60]), migliora la funzione polmonare (differenza nella FEV1- 158mL [76, 240]) e migliora il controllo dell'asma riferito dal paziente (ACQ-7 diff -0.295 [-0.471, -0.119]; ASUI diff 0.07 [0.038, 0.102]; AQLQ diff 0.432 [0.233, 0.632]). L'effetto su questa popolazione di pazienti è anche superiore a quanto riportato da Castro et al.

Un altro studio sempre presentato all'ERS ha mostrato un algoritmo per l'identificazione dei pazienti responder al trattamento e, quindi, utile al proseguo della terapia. Questo sistema si basa

sulla valutazione di: FEV1, ACQ6 (asthma control questionnaire-6), AQLQ (asthma quality of life questionnaire) e CAE (clinical asthma exacerbations) dopo 16 settimane di trattamento e riesce a prevedere la risposta alla settimana 52 nel 70% dei pazienti trattati con reslizumab.

Benralizumab è, invece, in fase III di sviluppo clinico e durante l'European Respiratory Society meeting sono stati presentati i risultati dei due trial SIROCCO e CALIMA che hanno messo in luce come l'aggiunta di benralizumab ai farmaci standard riduca significativamente le esacerbazioni (fino al 51%) e migliori la funzionalità polmonare (variazioni del FEV 1 massimo fino a 159 mL) e i sintomi dell'asma nei pazienti affetti da asma grave con fenotipo eosinofili-co, indicato dalla presenza degli eosinofili nel loro sangue.

Anticorpi monoclonali anti- IgE

Le IgE sono un altro bersaglio importante nella terapia dell'asma perché hanno un ruolo centrale nella cascata dell'infiammazione in questi pazienti.



Omalizumab ha come target le IgE e agisce sulle cellule dendritiche, sui mastociti, sui basofili, sulle citochine Th2 (IL-4/-5/-13) e sugli eosinofili. È stato il primo anticorpo monoclonale per la cura dell'asma approvato dall'FDA, funziona legandosi in maniera selettiva all'immunoglobulina E (IgE) umana prevenendo il legame delle IgE al recettore ad alta affinità FCεRI, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica.

Una pooled analysis di 7 studi ha mostrato che questo farmaco riduce le esacerbazioni del 38.3% ($p < 0.0001$) (Bousquet et al., Allergy).

Omalizumab riduce significativamente la conta degli eosinofili nello sputo nei pazienti con asma moderato-grave ($p < 0.001$) e diminuisce anche i livelli di periostina ($p = 0.07$).

Dal congresso ERS è emerso che omalizumab è efficace per l'uso come trattamento a lungo termine per i bambini e gli adolescenti con asma allergico grave resistente alla terapia. Nello studio sono stati valutati 19 pazienti tra gli 8 e 18 anni con asma allergico grave trattati con omalizumab per almeno 4 mesi.

Tre dei 19 pazienti dello studio hanno interrotto il trattamento a 16 settimane a causa di una scarsa risposta. I rimanenti 16 pazienti hanno avuto risultati favorevoli 52 settimane dopo l'inizio di omalizumab.

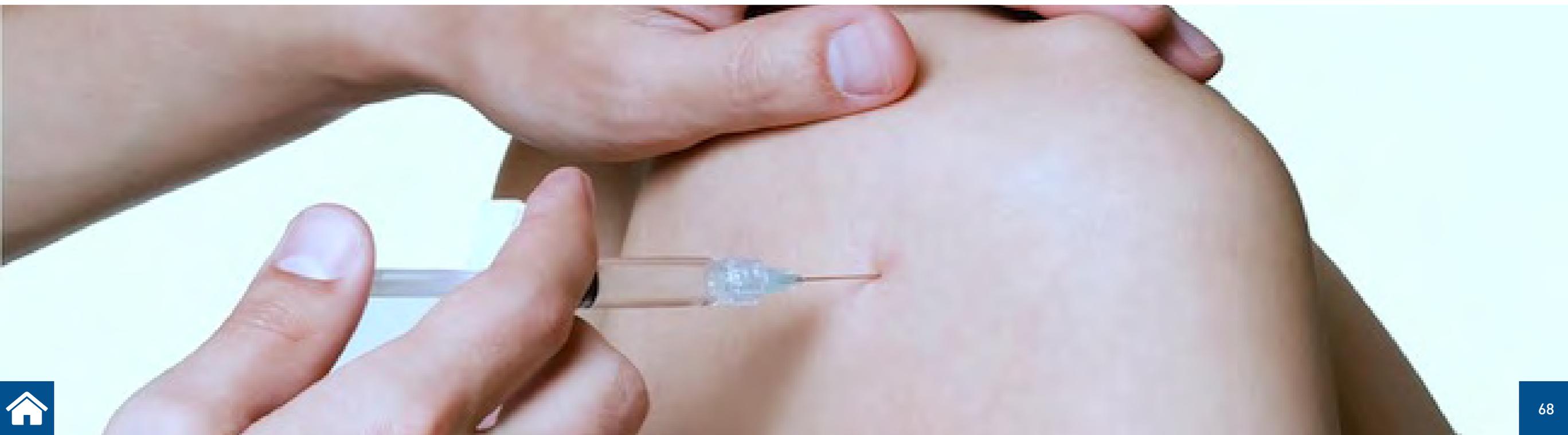
Il numero delle riacutizzazioni gravi è diminuito da una media di 6,7 a 52 settimane prima di iniziare omalizumab a una media di 1,6 esacerbazioni a 52 settimane dopo l'inizio del trattamento ($p < 0.0001$).

C'è stata anche una significativa riduzione del numero di visite non programmate in ospedale ($p < 0.0001$), e dei ricoveri in unità di terapia intensiva pediatrica ($p < 0.0117$), e la necessità di prednisolone di mantenimento al giorno ($p = 0,0039$) a 52 settimane dopo l'inizio di omalizumab.

Diversi studi real-life su questa molecola, presentati all'ERS2016, ne hanno confermato l'efficacia.

Anticorpi monoclonali inibitori dell'IL-13

Per quanto riguarda gli inibitori dell'IL-13, su lebrikizumab gli studi sull'asma sono in corso.



Lo studio di fase III (LAVOLTA I) ha mostrato miglioramento, dopo somministrazione del lebrikizumab, delle esacerbazioni e della FEV 1 in pazienti con asma non controllato con alti livelli di biomarcatori di tipo 2; lo studio replicato, LAVOLTA II non ha raggiunto la significatività statistica.

Anche per l'anticorpo dupilumab sono stati presentati nuovi dati all'ERS 2016, da studi di fase 2b, che parlano di miglioramento della funzione polmonare come add-on-therapy all'ICS/LABA per 24 settimane, meno ricorsi al pronto soccorso e ospedalizzazioni.

“Siamo di fronte ad un importante cambiamento nella terapia dell'asma – ha dichiarato il prof. Paggiaro ai microfoni di Pharmastar – quando ora si raccomanda (e anche le stesse Linee Guida GINA lo suggeriscono) di caratterizzare accuratamente il singolo paziente e non di applicare trattamenti validi per un paziente “asmatico medio”. La personalizzazione della terapia, che si può ottenere solo con una approfondita valutazione clinica, funzionale e biologica, sarà quindi l'opzione primaria specialmente per quei pazienti con asma grave o difficile che non si giovano adeguatamente della terapia standard. A questo proposito, è auspicabile che si creino reti nazionali di centri interessati e competenti, a cui verosimilmente sarà affidata la difficile decisione di quale dei nuovi farmaci meglio si adatti al singolo paziente. Il progetto SANI (Severe Asthma Network in Italy, patrocinato da GINA Italia, SIAIC e SIP) ha l'obiettivo di rispondere a queste domande, favorendo la conoscenza del problema nella vita reale del ns paese”.

In conclusione, l'asma moderato-grave è una malattia complessa ed eterogenea. Da questa carrellata sui vari biologici in studio è evidente che le conoscenze sui meccanismi coinvolti e sui biomarcatori stanno aumentando. Il prossimo obiettivo è corre-

lare fenotipi ed endotipi e prescrivere terapie indirizzate specificamente al meccanismo coinvolto in quella tipologia di asma. In ciò potranno essere d'aiuto i biomarcatori che rappresentano il futuro per la corretta diagnosi, nel giusto paziente al tempo giusto e con la migliore terapia.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Paggiaro P. Foresi A. L'asma difficile. [Scarica](#)

Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12. [Leggi](#)

Pavord ID. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.

Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8. [Leggi](#)

Castro M. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. Epub 2015 Feb 23.

Bousquet J et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. [Leggi](#)

Janice Canvin et al. [OA2998] ERS 2016-LATE-BREAKING ABSTRACT: Early identification of responders to reslizumab at 16 weeks using an algorithm derived from the pivotal clinical studies of severe eosinophilic asthma (SEA) patients

Rania Abusamra et al. [PA1238] ERS 2016-Real-life Experience of Omalizumab in Selected Children With Severe Allergic Asthma.

Jonathan Corren et al. [PA1530] ERS 2016 Dupilumab reduces severe exacerbation-related costs among asthma patients: Results from a phase 2b trial

Nicola Hanania et al. [OA1975] LATE-BREAKING ABSTRACT: LAVOLTA I and II: Results of 2 phase III studies to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma

ASMA SEVERO, LO STUDIO IDEAL CI DICE QUALI PAZIENTI SONO ADATTI AL TRATTAMENTO CON I DIVERSI FARMACI BIOLOGICI

I pazienti con asma grave possono essere trattati tutti allo stesso modo con i nuovi farmaci biologici oppure c'è chi è più idoneo a un trattamento rispetto ad altri? È la domanda che si sono posti un gruppo di ricercatori inglesi ed americani e a cui hanno cercato di rispondere nello studio IDEAL presentato a Londra al congresso ERS 2016 dell'European Respiratory Society. Lo studio ha descritto l'ammissibilità per il trattamento dei pazienti con asma severo in base a criteri descritti nelle indicazioni approvate per omalizumab o nei protocolli di studio per mepolizumab e reslizumab. Si evince che la maggior parte dei pazienti non sono adatti a nessun dei trattamenti biologici considerati e i rimanenti si dividevano tra i tre farmaci, in qualche caso eleggibili anche per più biologici.

L'asma severo è una malattia eterogenea composta da diversi fenotipi caratterizzati da differenti caratteristiche cliniche e differenti livelli di biomarcatori.

L'asma grave si presenta come una patologia eterogenea in cui possiamo identificare diversi fenotipi che possono essere classificati usando i diversi aspetti che caratterizzano la malattia asmatica, vale a dire la clinica, l'ostruzione delle vie aeree (fissa o variabile), la risposta alla terapia steroidea, le caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree.

I fenotipi clinici in cui storicamente viene classificata l'asma grave sono cinque e comprendono: asma fatale; asma quasi fatale; brittle asma; asma catameniale e asma indotto da aspirina.

Classificare l'asma grave in fenotipi può essere di aiuto nell'individuare la terapia migliore anche nella scelta del farmaco biologico più adatto per le caratteristiche di quello specifico soggetto, tenendo in considerazione che non si tratta di una classificazione rigida ma che i pazienti a volte possono rientrare in più categorie fenotipiche.

Alcuni studi hanno mostrato che gli anticorpi monoclonali mepolizumab (anti-interleuchine IL-5), reslizumab (anti-IL5) e omalizumab (anti immunoglobuline IgE) sono trattamenti efficaci nell'asma in pazienti con differenti caratteristiche fenotipiche.

In pazienti con sovrapposizione multiple fenotipiche potrebbero essere idonei per più di un trattamento.

Lo studio IDEAL descrive l'eleggibilità dei pazienti con asma severo al trattamento con biologici secondo i criteri descritti nei protocolli degli studi clinici (per mepolizumab e reslizumab) o i criteri contenuti nelle informazioni sul prodotto per l'omalizumab.

Questo studio è un'analisi post-hoc, uno studio trasversale, osservazionale che ha coinvolto sei Paesi (Australia, Canada, Francia, Germania, UK e US) che ha reclutato soggetti di età ≥ 12 anni con asma grave.

Nell'analisi che è stata presentata al congresso ERS 2016 i dati si riferiscono solo ai 3 Paesi europei che hanno partecipato allo studio.

L'asma severo è definita in accordo alle linee guida ATS/ERS come il trattamento con dosi alte di corticosteroidi inalatori più controlli addizionali per almeno 12 mesi prima della visita di inizio studio.

Le informazioni sui pazienti sono state raccolte durante la prima visita e grazie alla storia medica del paziente ricostruita grazie a registrazioni mediche.

È stato anche effettuato un controllo ematologico, spirometrico e tramite il questionario ACQ-5 con quanto riportato dal paziente.

Significative esacerbazioni cliniche dell'asma negli ultimi 12 mesi, definite come esacerbazioni che necessitavano di un trattamento breve con corticosteroidi e/o l'intervento di medici del pronto soccorso e/o ospedalizzazione per l'asma sono state evidenziate dalle registrazioni mediche.

Poiché il mepolizumab e il reslizumab non erano stati approvati al tempo di questa analisi i criteri di eleggibilità si sono basati sugli studi randomizzati di fase III, MENSA per mepolizumab e CASTRO per reslizumab.

Per quanto riguarda l'omalizumab sono stati considerati due differenti set di criteri di eleggibilità riflettendo quanto richiesto dall'unione europea: il primo criterio (EU1) considera pazienti con alme-

no una esacerbazione clinica significativa nell'ultimo anno, livelli basali di IgE, positività verso il test di radioallergoassorbimento e con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) inferiore all'80%; il secondo set di criteri (EU2) comprendeva almeno due esacerbazioni cliniche nell'anno precedente e un punteggio ACQ-5 di almeno 1.5. Questo riflette un po' quanto richiesto dall'UE e cioè considerare il paziente con esacerbazioni multiple di asma severo e con frequenti sintomi giornalieri e risvegli notturni.

I risultati dell'analisi hanno mostrato che in totale sono stati reclutati 292 pazienti da Francia, Germania e Regno Unito; di questi 233 (80%) sono stati inclusi dopo l'esclusione di soggetti che già assumevano omalizumab.

Cinquantasei soggetti (24%) erano eleggibili per il trattamento con mepolizumab; 50 (22%) e 29 (12%) per omalizumab secondo i criteri EU1 e EU2 criteri e 16 soggetti (7%) erano adatti al trattamento con reslizumab.

Tra i 56 soggetti ammissibili alla terapia con mepolizumab, 22 (39%) e 20 (36%) erano anche ammissibili per omalizumab secondo i criteri EU1 o EU2 e 12 (21,4%) erano ammissibili per reslizumab.

Solo 4 pazienti (2%) erano eleggibili per il trattamento con tutti e tre i biologici.



In conclusione, in questa popolazione di pazienti con asma grave a livello di UE attualmente non assunzione di omalizumab, circa 1/4 sono ammissibili al trattamento con mepolizumab (vale a dire, non controllata, con l'infiammazione eosinofila). Di questi circa un terzo può anche beneficiare di omalizumab, mostrando che i farmaci biologici disponibili servono per lo più popolazioni differenti con asma severo.

Riassumendo, le conclusioni a cui sono arrivati i ricercatori sono le seguenti. Nella popolazione europea con asma severo, non in trattamento con omalizumab, circa un quarto dei pazienti erano eleggibili per il trattamento con mepolizumab. Di questi un quarto era idoneo al trattamento con omalizumab secondo i criteri EU1 ed EU2, descritti nel testo e circa un quinto era adatto al trattamento con mepolizumab e reslizumab.

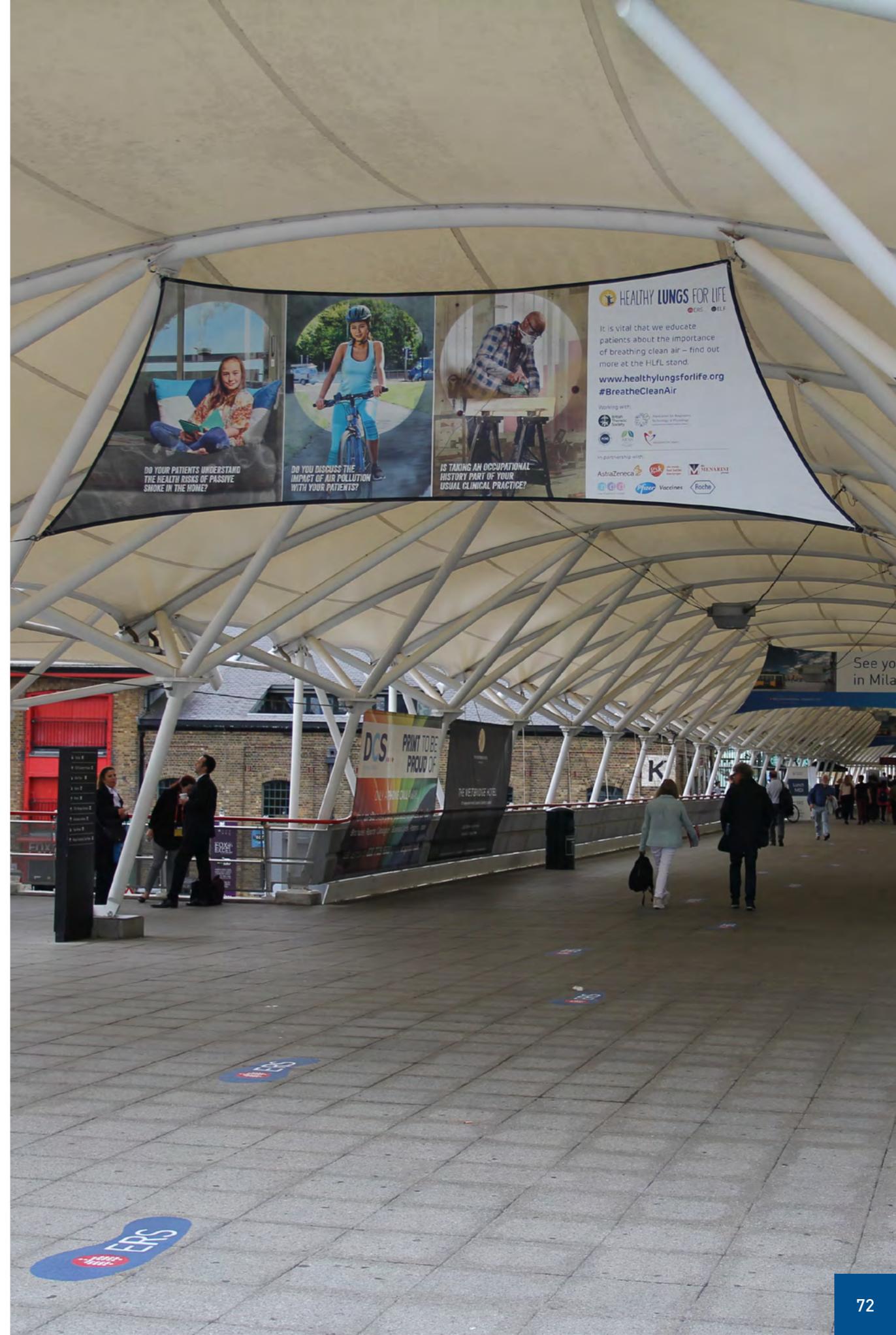
Il 64% del totale dei pazienti considerati non erano adatti ai trattamenti biologici considerati perché non rientravano nei criteri adottati come il numero di esacerbazioni gravi superiori a 1 o 2 negli ultimi 12 mesi.

Gli autori dell'analisi hanno anche evidenziato che l'idoneità all'uso di questi farmaci nell'unione europea è a grandi linee simile a quanto accade nella popolazione considerata nello studio IDEAL.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Frank Albers et al. Eligibility for mepolizumab, omalizumab and reslizumab in the EU population: The IDEAL study [PA4216] Congresso ERS 2016 Londra 3-7 settembre '16
L'asma difficile-Nuovi orizzonti Paggiaro P., Foresi A. Associazione italiana pneumologi ospedalieri. [Scarica](#)



RESLIZUMAB, MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONE POLMONARE E DIMINUIZIONE DELLE ESACERBAZIONI ANCHE IN PAZIENTI CON ASMA GRAVE O NON CONTROLLATO

Il trattamento con l'anticorpo monoclonale reslizumab riduce in maniera efficace il tasso di esacerbazioni asmatiche, migliora la funzione polmonare e il controllo dell'asma in pazienti classificati come G4 o G5 nella classificazione GINA e in pazienti con asma non controllato come definito dalle linee guida ATS/ERS (americane ed europee). Questo è quanto emerge dai risultati di due analisi di studi clinici di fase 3, controllati con placebo, presentati al congresso 2016 dell'European Respiratory Society a Londra.

Dallo studio di Castro et al. del 2015 pubblicato su *Lancet Respiratory Medicine*, e anche da altre analisi, già emerge l'efficacia del reslizumab sulla riduzione della frequenza delle esacerbazioni, sul miglioramento della funzione polmonare e sul controllo dell'asma in pazienti con asma non adeguatamente controllato e elevati eosinofili nel sangue (EOS).

Una delle analisi presentate all'ERS 2016 ha avuto l'obiettivo di determinare l'efficacia di tale anticorpo monoclonale in pazienti con asma grave appartenenti alle categorie G4, G5. La classificazione GINA stratifica i pazienti a seconda della gravità dell'asma; gli Step 4 (G4) e Step 5 (G5) riguardano soggetti con asma di gravità elevata.

A tal fine sono stati raccolti dati da due studi di 52 settimane, placebo-controllati in cui reslizumab è stato somministrato alla dose di 3 mg/kg IV Q4W. I pazienti avevano una conta eosinofila $\geq 400/\text{ml}$ ed era in trattamento con corticosteroidi inalatorio (ICS) \pm un altro controller.

Durante il congresso ERS 2016 sono stati riportati risultati primari dell'analisi che ha incluso pazienti G4 (in trattamento con ICS ad medio-alto dosaggio + secondo controller) e G5 (con ag-



giunta di terapia add-on CS orale ai CS già somministrati per via sistemica).

Le valutazioni di efficacia hanno incluso la frequenza delle esacerbazioni asmatiche cliniche e il cambiamento del FEV1 dal basale, ACQ-7 (asthma control questionnaire-7), AQLQ (asthma quality of life questionnaire) e ASUI (Asthma symptom utility index).

I risultati hanno mostrato che sono stati randomizzati 953 pazienti: 657 (69%) erano G4, e 106 (11%) erano G5. I pazienti in G4 e G5 rispetto al gruppo placebo hanno evidenziato che il reslizumab migliora costantemente il tasso di esacerbazioni asmatiche (G4 [53% di riduzione] rate ratio 0,47 [IC 95%: 0.36,0.62]; G5 [riduzione del 72%] 0.28 [0.15, 0.52]) e la funzione polmonare (FEV1: differenza G4, 103mL [52, 154]; differenza G5, 237ml [68, 407]) nel corso di 52 settimane.

L'anticorpo ha anche migliorato i punteggi dei questionari AQLQ, ACQ-7 e ASUI rispetto al placebo sia per i pazienti G4 che per i G5.

Per quanto riguarda la seconda analisi, l'obiettivo era lo stesso ma i pazienti avevano un controllo dell'asma inadeguato come definito dalle linee guida americane ed europee.

In questo caso, sono stati randomizzati 953 pazienti, 306 (32%) avevano controllo inadeguato della patologia divisi in due gruppi. Un gruppo ha ricevuto placebo (161 pazienti) e un altro gruppo ha ricevuto reslizumab (145 soggetti).

I risultati di efficacia hanno favorito l'anticorpo monoclonale rispetto al placebo; in particolare per quanto riguarda i seguenti parametri: esacerbazioni cliniche dell'asma (CAE, rate ratio 0.41 [95% CI: 0.28, 0.60]), funzione polmonare (FEV1 differenza 158mL [76, 240]) il questionario del controllo dell'asma come riferito dal paziente (ACQ-7 diff -0.295 [-0.471, -0.119]); i punteggi ASUI (diff 0.07 [0.038, 0.102]) e AQLQ (diff 0.432 [0.233, 0.632]). I ricercatori hanno anche sottolineato che la magnitudine dell'effetto in questo set di pazienti per le misure di FEV1, AQLQ and ASUI era più grande di quanto osservato nella popolazione complessiva dello studio di Castro et al., 2015.

In conclusione, reslizumab riduce efficacemente il tasso di esacerbazioni asmatiche, e migliora la funzione polmonare e il controllo dell'asma nei pazienti con asma grave G4 o G5 o non adeguatamente controllato.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

- Guy Brusselle et al. [PA4107] Reslizumab (RES) in asthma patients (pts) with severe eosinophilic asthma stratified by GINA asthma steps 4 and 5: Analysis of two phase 3, placebo (PBO)-controlled trials. ERS 2016 Londra 3-7 settembre
- Johann Christian Virchow et al. [OA1797] Reslizumab (RES) in patients (pts) with inadequately controlled asthma and elevated blood eosinophils (EOS): Analysis of two phase 3, placebo-controlled trials. ERS 2016 Londra 3-7 settembre

ASMA: TIOTROPIO MIGLIORA LA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA IN ETÀ PEDIATRICA

In occasione dell'edizione 2016 del Congresso Internazionale della European Respiratory Society (ERS), sono stati resi noti i nuovi risultati dello studio di Fase III CanoTinA-asthma che dimostrano come la terapia di tiotropio in aggiunta a quella di mantenimento per il controllo dell'asma, migliori significativamente la funzionalità respiratoria, misurata come FEV1(0-3h) cioè Volume Espiratorio Forzato, nei bambini dai 6 agli 11 anni, rispetto a placebo ($p < 0,0001$).

Lo studio ha valutato tiotropio come terapia aggiuntiva in bambini e ragazzi, già in terapia con un corticosteroide per via in-

alatoria (ICS) o con un ICS associato ad altra terapia di mantenimento. In questo studio, il profilo di sicurezza e tollerabilità di tiotropio si è dimostrato comparabile a placebo.

“L'asma è la malattia cronica più diffusa in bambini e ragazzi ma molti di loro continuano a rimanere sintomatici malgrado le terapie standard” - ha dichiarato il Professor Christian Vogelberg, della Clinica Pediatrica Universitaria di Dresda, Germania.

Una nuova analisi su dati aggregati dei tre studi VivaTinA-asthma, RubaTinA-asthma e PensieTinA-asthma, i cui risultati sono



stati anch'essi presentati all'ERS, dimostra che tiotropio Respimat, aggiunto alla terapia standard, in bambini e ragazzi dai 6 ai 17 anni, ha un profilo di sicurezza comparabile a placebo.

Inoltre, l'analisi ha dimostrato come tiotropio Respimat migliori in modo significativo il picco di flusso espiratorio (PEF), un indicatore sensibile e comunemente utilizzato per valutare il controllo dell'asma. "Questi nuovi risultati dimostrano miglioramenti significativi della funzionalità respiratoria in bambini e adolescenti che soffrono d'asma e, aspetto assai rilevante, confermano che il profilo di sicurezza di tiotropio Respimat, in bambini dai sei anni in su è paragonabile a placebo" - ha commentato il Professor Vogelberg.

Nell'importante sotto-gruppo composto da bambini di età compresa fra 1 e 5 anni, una nuova analisi post-hoc dello studio NinoTinA-asthma, dimostra che, anche in questo gruppo di bambini, il profilo di sicurezza della terapia con tiotropio Respimat è in linea con quello riscontrato in bambini e ragazzi più grandi e negli adulti.

Gli studi CanoTinA-asthma, NinoTinA-asthma, VivaTinA-asthma, RubaTinA-asthma e PensieTinA-asthma fanno parte dei 18 studi clinici di Fase II e Fase III del programma di sviluppo clinico UniTinA-asthma condotto in oltre 150 centri del mondo su più di 6.000 pazienti di cui oltre 1.800 bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Tiotropio Respimat 5µg è indicato in Europa come terapia broncodilatatoria aggiuntiva per pazienti adulti asmatici in terapia di mantenimento con l'associazione di ICS (≥800µg budesonide/die o equivalente) e β_2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA), che nell'anno precedente hanno avuto una o più riacutizzazioni gravi.

Tiotropio è un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione per via inalatoria che agisce dilatando le vie aeree, mantenendole pervie per almeno 24 ore.

Tiotropio Respimat attualmente non è approvato per l'uso nei minori di 18 anni nella UE e nei minori di 12 anni negli Stati Uniti.

SUPPLEMENTAZIONE VITAMINA D POTENZIALMENTE UTILE NELLA PREVENZIONE DEGLI ATTACCHI D'ASMA

La supplementazione con vitamina D, aggiunta alla terapia farmacologica standard, potrebbe coadiuvare la riduzione del numero di attacchi severi d'asma nei pazienti affetti da forme della patologia di grado moderato-severo.

Lo dicono i risultati di una review sistematica Cochrane, con annessa metanalisi, presentata a Londra in occasione dell'ultimo congresso ERS, che sembrano confermare i benefici della vitamina D nei pazienti asmatici, documentati in studi precedenti.

Gli autori della metanalisi, però, invitano ad interpretare i dati evidence-based ottenuti nello studio con la dovuta cautela, soprattutto in vista della loro applicazione alla pratica clinica, in quanto, ricordano, provenienti da trial relativamente piccoli, nessuno dei quali, preso individualmente, ha documentato un effetto significativo della vitamina D sul rischio di esacerbazione asmatica.

Razionale della metanalisi

Da tempo è nota in letteratura l'esistenza di una correlazione tra bassi livelli di vitamina D e l'innalzamento del rischio di attacchi d'asma in bambini e adulti asmatici.

Si ritiene che ciò sia dovuto agli effetti anti-infiammatori della vitamina D sui polmoni nonché alla sua capacità di induzione di meccanismi antimicrobici innati.

Nel corso degli anni, pertanto, vi è stato un crescente interesse sul ruolo potenziale della vitamina D nella gestione dell'asma, essendo stato ipotizzato un possibile ruolo della vitamina nella riduzione delle infezioni a carico delle vie respiratorie superiori (come il comune raffreddore), che potrebbero portare ad esacerbazione asmatica.

Scopo della metanalisi Cochrane è stato quello di verificare se l'assunzione di supplementazioni di vitamina D potesse avere un effetto sugli attacchi di asma, la sintomatologia e la funzione polmonare nei pazienti asmatici (sia pediatrici che adulti).

È stata condotta, pertanto, una ricerca sistematica della letteratura sull'argomento, condotta sui principali database bibliografici biomedici e limitata ai trial clinici, che ha portato all'identificazione di 7 trial, condotti su un totale 435 pazienti pediatrici, e di 2 trial, condotti su 658 pazienti asmatici adulti.

I partecipanti allo studio erano di etnia diversa, distribuiti a livello globale, soprattutto in Canada, India, Giappone, Polonia, GB ed USA.

La maggior parte dei pazienti reclutati nei singoli trial, aventi una durata media compresa tra 6 mesi e un anno, era affetta da asma di grado lieve-moderato (solo una minoranza era affetta da asma severo) e continuava ad assumere i farmaci anti-asma soliti, in concomitanza con la randomizzazione al trattamento con vitamina D o placebo.

La supplementazione vitaminica consisteva nella somministrazione orale di vitamina D₃ (colecalfiferolo) per 4-12 mesi, a dosaggi che variavano da 500 a 1.200 UI/die a dosaggi settimanali, mensili o bimestrali, talvolta sotto forma di boli.

Risultati principali dello studio

Nel complesso, i risultati della metanalisi hanno dimostrato che la supplementazione vitaminica era associata ad una riduzione significativa del tasso di esacerbazione asmatica trattata con CS sistemici (rate ratio 0,63), a significare una riduzione del numero medio di attacchi asmatici annuali da 0,44 a 0,22 per persona.

I ricercatori hanno tenuto a sottolineare, però, che tale risultato è stato ottenuto, principalmente, dai dati dei trial condotti in pazienti adulti. Di qui l'invito a non generalizzare il dato alla popolazione pediatrica.

La metanalisi ha dimostrato anche che la somministrazione orale di vitamina D era in grado di ridurre anche il rischio di attacchi asmatici severi, tali da necessitare il ricovero ospedaliero o le visite in Pronto Soccorso, dal 6% al 3%.

Non solo: la supplementazione di vitamina D è risultata in grado di ridurre il tasso di attacchi asmatici necessitanti di trattamento con farmaci a base di steroidi.

Non è stato possibile documentare un miglioramento della funzione polmonare o della sintomatologia asmatica giorno per giorno nei pazienti supplementati.

Sul fronte della safety, infine, non è stato registrato un incremento di AE alle dosi di vitamina D testate.

Implicazioni dello studio

I ricercatori hanno osservato che in un'ampia proporzione di partecipanti agli studi, i livelli di vitamina D erano deficitari o pa-



lesamente insufficienti. I livelli medi/mediani al basale di 25(OH) D erano compresi nel range 48-80 nmol/L. Solo in una piccola minoranza di pazienti i livelli di 25(OH)D erano <25 nmol/L, considerata indicativa di forte deficit vitaminico.

“Considerando i risultati ottenuti in questa metanalisi rispetto agli altri studi sulla vitamina D condotti dal nostro e da altri gruppi di ricerca – hanno spiegato i ricercatori – i benefici della supplementazione tendono ad essere più elevati in quelli con i livelli meno elevati di vitamina D”.

“Ciò che ancora oggi non sappiamo – continuano – è se i benefici della supplementazione vitaminica siano ristretti solo ai pazienti con deficit vitaminico o possano essere sperimentati da chiunque, indipendentemente dallo stato vitaminico di partenza”.

Di qui la necessità di condurre studi ulteriori per rispondere a questa domanda.

Bibliografia

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2016: Abstract PA4112. Presented September 6, 2016.

BPCO

- Salford Lung study, la combinazione fluticasone/vilaterolo si conferma efficace e sicura nella BPCO anche nella real life 80
- BPCO, la triplice terapia a base di fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo batte la duplice terapia 86
- Aclidinio bromuro/formoterolo fumarato, riduzione del deterioramento clinico in pazienti con BPCO 89
- BPCO, tiotropio+olodaterolo migliora la capacità di esercizio fisico 91
- BPCO, la presenza o meno di diabete non modifica il tasso di ospedalizzazione 93
- BPCO, troppo colesterolo HDL aumenta il rischio? 95
- Bpco, indacaterolo/glicopirronio meglio di salmeterolo/fluticasone nel ridurre le riacutizzazioni in tutti i sottogruppi 97
- Bpco, Lancet conferma superiorità della prima associazione tripla fissa extrafine ICS/LABA/LAMA 102

SALFORD LUNG STUDY, LA COMBINAZIONE FLUTICASONE/VILATEROLO SI CONFERMA EFFICACE E SICURA NELLA BPCO ANCHE NELLA REAL LIFE

Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva trattati nella real life con la combinazione fluticasone furoato e vilanterolo hanno meno riacutizzazioni moderato-severo dei soggetti sottoposti a terapia usuale e manifestano pochi e blandi effetti collaterali. Questi dati derivano dallo studio Salford Lung Study e sono stati presentati a Londra all'ultimo congresso della European Respiratory Society (ERS 2016) oltre che ad essere stati pubblicati sulla prestigiosa rivista New England Journal of Medicine (NEJM).

Tosse cronica più intensa al mattino e contraddistinta dalla produzione di muco; rumori broncostenotici (fischi rivelatori di una ostruzione delle vie aeree); dispnea, sensazione di difficoltà nella respirazione (affanno) che compare progressivamente nell'arco di diversi anni limitando nei casi più avanzati le normali attività quotidiane.

Sono questi alcuni dei sintomi presenti in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Parliamo di una patologia dall'evoluzione lenta e progressiva associata ad uno stato di infiammazione cronica delle vie aeree, che compromette sia i bronchi che i polmoni e porta ad una ostruzione bronchiale riducendo la capacità respiratoria.



La BPCO inizia con una progressiva compromissione della funzione polmonare; in broncodilatatori a lunga durata d'azione sono i farmaci monoterapia che hanno la possibile indicazione della BPCO in fase iniziale unita a un fortissimo impegno alla cessazione del fumo da parte del paziente. In fase iniziale in monoterapia si preferiscono i LAMA.

Nella BPCO conclamata con una compromissione funzionale spirometrica e dispnea. Questa viene curata con i farmaci più

Box – Come mai è stata scelta la città di Salford?

Lo studio Salford Lung Study deriva dalla collaborazione tra GSK e altri partner considerando gli abitanti di una sola città, la cittadina di Salford, Greater Manchester, Regno Unito.

«Il Salford Lung Study è uno studio che è iniziato in fase pre-registrativa del farmaco- ha evidenziato prof. **Alberto Papi**, della Clinica Pneumologica Università degli studi di Ferrara- «ciò comporta molte più difficoltà rispetto a una molecola già registrata. È strutturato in modo da coinvolgere un'intera comunità ben definita e localizzata che fa riferimento per l'intervento terapeutico a un network che coinvolge medici, infermieri, terapisti, per avere la situazione reale introdotta nello studio clinico.

La novità è che introduce la vita reale nello studio clinico e, quindi, l'effetto del farmaco nella vita reale».

Lo studio è stato reso possibile grazie all'infrastruttura esistente delle cartelle cliniche elettroniche e attraverso il coinvolgimento di migliaia di pazienti, operatori sanitari e accademici della città di Salford.

C'erano, infatti, le seguenti caratteristiche che hanno direzionato la scelta su questa cittadina:

- Pazienti: sono stati studiati 2800 pazienti con BPCO per comprendere l'effetto dei farmaci quando viene utilizzato in un ampio gruppo di pazienti in un ambiente di pratica clinica giornaliera.
- Gli operatori sanitari: presenza di 80 medici di medicina generale e una rete molto ben organizzata nella zona circostante che ha portato alla realizzazione dello studio, al reclutamento dei pazienti e alla loro gestione
- Farmacie: nello studio sono state coinvolte anche le 130 farmacie presenti consentendo ai pazienti di ottenere la loro prescrizione come di consueto dal loro farmacista dove si recano normalmente.

- Lo studio ha fornito l'occasione per molte professioni sanitarie di essere coinvolte nella ricerca clinica per la prima volta, con più di 3000 persone formate come parte dello studio, lasciando un'eredità per Salford come una città di ricerca, unica.
- Il sofisticato sistema della cartella clinica sanitaria elettronica (EMR) esistente presso la cittadina di Salford è già collegato attraverso medici di medicina generale con ambulatori e ospedali.

Lo studio si basava su un software su misura, sviluppato da NWEH, sicuro, all'interno della rete sanitaria nazionale, che ha integrato le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti consenzienti con tutte le loro interazioni quotidiane con i loro medici, farmacisti e ospedali. Questo sistema di database collegato ha consentito un attento monitoraggio della sicurezza dei pazienti in tempo quasi reale, ma con la minima intrusione nella loro vita quotidiana.

Il professor Martin Gibson, Amministratore delegato della NorthWest EHealth., ha dichiarato: "Non si tratta di Big Data, si tratta di capire il modo in cui i pazienti interagiscono con i farmaci nella loro vita quotidiana. La nostra tecnologia esclusiva supporta la comprensione dei dati NHS per portare i farmaci giusti sul mercato più veloce, pur fornendo informazioni tempestive e accurate sulla sicurezza e i costi per i contribuenti e i pazienti."

Con la raccolta di informazioni sanitarie in modo rapido ed efficiente, in linea con gli orientamenti sulle migliori pratiche per la sicurezza dei dati dei pazienti, il sistema offre la risposta alla sicurezza del paziente, dati di alta qualità e scadenze brevi per gli studi. Questo design RCT arricchito dalla lavorazione digitale è un approccio nuovo e innovativo per le sperimentazioni cliniche; si prevede che questa metodologia di studio e la tecnologia di supporto potrebbe essere utilizzata in studi futuri, in tutto il mondo.



potenti al momento disponibili, l'associazione precostituita LAMA/LABA.

Nella pratica quotidiana viene anche usata l'associazione ICS/LABA e in alcuni casi di malattia più severa si ricorre alla triplice terapia che associa ICS a un LAMA e a un LABA.

Questa combinazione si è dimostrata efficace nel ridurre gli episodi di esacerbazione e nel migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita legata allo stato di salute nei pazienti con BPCO di grado moderato-severo.

Nella pratica clinica ci sono, quindi, diverse possibilità di trattamento.

Il Salford lung study è uno studio randomizzato e controllato in aperto che aveva come obiettivo quello di guidare la scelta al trattamento per la BPCO generando una serie di dati di sicurezza ed efficacia in una popolazione rappresentativa di quella che tutti i giorni viene seguita in pratica clinica.

Tale studio è un vero esempio di lavoro di grande collaborazione tra l'azienda farmaceutica GSK, l'accademia, gli ospedali, i medici di medicina generale e l'intera comunità. È stata consultata anche l'agenzia regolatoria nazionale inglese per i farmaci (MHRA) e il NICE, istituto nazionale per la salute e l'eccellenza clinica inglese.

Hanno collaborato i ricercatori informatici sanitari dell'Università di Manchester che hanno lavorato con entrambe le NHS e GSK per creare un am-

biente in cui le cartelle cliniche elettroniche potessero essere utilizzate per estendere gli studi clinici in tempo quasi reale.

Come si legge in un tweet del professor Iain Buchan, professore di Public Health Informatics: "Il Salford Lung Study ha rotto lo stampo degli studi clinici sfruttando un approccio ai dati sanitari e informatici che si concentra sulle popolazioni non ospedaliere o altre organizzazioni. Essa opera utilizzando i dati NHS per offrire i dati dei trial per i pazienti giusti, al momento giusto, nel modo giusto."

Che tipo di studio clinico è il Salford Lung Study?

In genere, gli studi di efficacia (efficacy trial) sono disegnati per rispondere a questioni molto specifiche di efficacia e sicurezza e sono strettamente controllati. Si cerca, in genere, di minimizzare variabili e rischi per il paziente perciò la popolazione è molto ristretta e spesso non riflette il tipico paziente che si vede tutti i giorni nella pratica clinica.

I trial che gli inglesi chiamano di "effectiveness" misurano, invece, i risultati del trattamento nella pratica clinica giornaliera utilizzando un più alto numero di pazienti e permettendo ai pazienti di essere trattati nel modo più vicino possibile alla realtà.

«Gli studi di effectiveness nella real life»-ha dichiarato il prof. Alberto Papi, della Clinica Pneumologica Università degli studi di Ferrara- «ci danno la dimensione reale dell'azione del farmaco. Gli studi clinici randomizzati sono essenziali perché ci danno indicazioni della potenza del farmaco in situazioni ideali, di somministrazione del farmaco sul paziente ideale per assumere quel farmaco in assenza di controindicazioni. Questo è molto diverso dalla vita reale in cui la popolazione non è quella ideale, con un'aderenza alla terapia molto più bassa, con una capacità di usare il farmaco nettamente inferiore a quanto accade negli studi clinici. Gli RCT ci danno una condizione di ottimizzazione dell'azione del farmaco.

Gli studi nella vita reale ci dicono l'efficacia che noi quotidianamente possiamo avere nella popolazione generale, nel modo in cui il paziente assume il farmaco, con la frequenza con cui viene assunto, quindi, ci danno il dato realistico di assunzione del farmaco.

Vengono, ad esempio, inclusi pazienti con comorbidità, che non sono sotto una stretta supervisione dell'effettivo impiego del farmaco e che continuano ad avere le abitudini di sempre».

«I criteri di arruolamento in studi come il Salford»-ha evidenziato il prof. Antonio Spanevello, Università Studi Insubria e Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Varese «non sono stretti perché vengono selezionati tutti i pazienti che noi medici visitiamo in laboratorio e diagnosticliamo la BPCO, anche in presenza di altre comorbidità».

Lo studio Salford è stato strutturato considerando entrambi gli schemi di studi sopra descritti (effectiveness e efficacia) e, quindi, cercando di mantenere rigore scientifico paragonabile a un RCT ma allo stesso tempo rimanendo vicini alla pratica clinica quotidiana. I pazienti, quindi, andavano anche incontro ad esacerbazioni come nella real life.

La terapia a base di fluticasone furoato e vilanterolo è stata confrontata al braccio "terapia usuale" in cui i pazienti ricevevano il trattamento per la BPCO deciso dal medico a seconda delle caratteristiche del paziente.

Nello studio sono stati inclusi 2.802 pazienti seguiti da medici di medicina generale, con un'età superiore ai 40 anni e diagnosi di BPCO. Tutti i pazienti erano in trattamento con corticosteroidi inalatori e beta agonisti long acting (LAMA) o antagonisti dei recettori muscarinici sempre a lunga durata d'azione (LABA) e avevano avuto esacerbazioni della malattia negli ultimi 3 anni.



Prof. Alberto Papi

Bpco, risultati dello studio Salford
sulla combinazione fluticasone e vilanterolo

 **GUARDA IL VIDEO**

I pazienti sono stati costantemente monitorati durante le visite di routine e i dati acquisiti da specifici software.

I pazienti sono stati prima di tutto randomizzati alla prima visita durante la quale gli sono state fornite tutte le informazioni relative all'utilizzo del device.

Dopo 12 mesi di trattamento con la terapia usuale, durante i quali sono stati visitati (se necessario) o contattati telefonicamente per 3 volte, hanno effettuato la visita finale dello studio.

Dopo questo anni di osservazione, i pazienti hanno ricevuto la terapia di mantenimento aggiustata per entrambi i bracci dello studio. Per tutta la durata dello studio non era permesso il passaggio dal braccio di trattamento usuale a quello con il farmaco in studio.

I risultati hanno mostrato una riduzione significativa delle esacerbazioni nel braccio di pazienti trattati con fluticasone furoato e vilanterolo (dosaggio 92/22 mcg).

Analizzando i dati i ricercatori hanno evidenziato il seguente quadro riferito ai trattamenti in uso: 12% dei pazienti erano trattati solo con LAMA o LABA, 88% dei pazienti era trattato con regimi contenenti anche ICS e in questi rientrava un 54% trattato con la triplice terapia.

È stata osservata una riduzione dell' 8.4% della percentuale media annuale di esacerbazioni moderate-severe con fluticasone furoato e vilanterolo+LAMA rispetto alla terapia usuale.

L'NNT è risultato essere pari a 7, ciò vuol dire che rispetto alla terapia usuale era possibile avere una esacerbazioni moderata severa ogni anno ogni 7 pazienti trattati con il farmaco oggetto dello studio.

Non si sono invece osservate differenze tra FF/VI e la terapia consueta in termini di esiti secondari, tra cui il tempo alla prima esacerbazione moderata o severa, il tasso di esacerbazioni severe, la percentuale di contatti con la medicina specialistica e i contatti correlati alla BPCO con il medico di medicina generale.

È stato osservato un maggior numero di contatti totali con la medicina generale nel gruppo trattato con FF/VI (incremento del 12.3%, 95% CI 5.4 to 19.6). Il COPD Assessment Test (CAT), che misura l'impatto della malattia sullo stato di salute e sulla qualità di vita, ha mostrato che il 45% dei pazienti che hanno ricevuto FF/VI hanno migliorato il punteggio CAT di 2 o più: si tratta di un miglioramento clinicamente rilevante, in confronto al 36% osservato nel gruppo trattato con la terapia consueta (odds ratio 1.51, 95% CI, 1.28 to 1.77).

Questo dato è molto interessante perché riguarda la percezione che ha il paziente della terapia.

«I risultati dello studio Salford»-ha proseguito il prof. Papi-«danno una prospettiva nuova e diversa nell'intervento terapeutico



Dott. Salvatore D'Antonio

Cosa rappresentano per i pazienti con Bpco i risultati dello studio Salford

GUARDA IL VIDEO

per la BPCO. Tutti gli studi fatti sino ad ora, registrativi e anche non registrativi, facevano riferimento a una popolazione con caratteristiche adeguate per poter entrare nello studio clinico controllato, quindi una selezione estrema dei pazienti con determinate caratteristiche cliniche e della funzione respiratoria, con appuntamenti ben programmati per le visite e molto diversi da quelli che abbiamo nella vita reale. Lo studio Salford si pone su un piano diverso, provando un intervento terapeutico nella vita reale, i cui risultati possono essere generalizzati a tutta la popolazione con BPCO perché sono pazienti della vita reale inseriti nello studio. Quindi c'è un valore aggiunto rispetto agli studi registrativi».

L'incidenza di eventi avversi seri (SAE) è risultata simile nei due gruppi (29% FF/VI, 27% terapia usuale). Per quanto riguarda le polmoniti, un evento indesiderato grave di particolare interesse, l'associazione FF/VI ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia usuale (7% versus 6%). Questo endpoint è stato richiesto come parametro regolatorio di sorveglianza post-marketing dall'European Medicines Agency (EMA).

«Il dato del Salford ha aggiunto il prof. Papi- conferma il dato sulla sicurezza dei trial clinici, e tale conferma viene in una popolazione esclusa dai trial clinici per rischio di effetti collaterali (pazienti con concomitanti patologie cardio-vascolari o altre situazioni non controllate)».

«I risultati di questo studio sono interessanti da diversi punti di vista. Innanzitutto lo studio è organizzato per confrontare l'efficacia nella vita reale l'associazione fluticasone vilanterolo a confronto con lo standard di trattamento terapeutico con cui i pazienti venivano trattati normalmente e quindi sono stati considerati tutti i possibili farmaci usati oggi, anche associazioni. La metà dei pazienti assumeva broncodilatatori più steroidi inalatori.

Come ha sottolineato il prof. Papi: «il Salford ha aperto una porta nuova sulla visione dell'interpretazione del dato clinico e sul valore dei trial clinici perché l'ha aperta sulla vita reale. Questo informa il medico di ciò che accade nella pratica quotidiana e informa anche le linee guida sulla modulazione delle indicazioni terapeutiche riportate non solo in condizioni ideali ma riportate a livelli di vita reale sia sull'efficacia che sui livelli di safety, sui quali le linee guida sono molto cautelative ma carenti perché nei trial clinici manca tutta una serie di pazienti esclusi negli RTC e invece inclusi in studi sulla vita reale, come il Salford».

Lo studio dimostra che nella real life l'efficacia di fluticasone/vilanterolo è superiore nell'endpoint primario, diminuzione delle riacutizzazioni, all'intervento terapeutico abituale (compresa la triplice terapia). Questo risultato va in parallelo a quello raggiunto dai trial clinici.



University of Salford, Manchester

Concludendo, come ha puntualizzato il prof. Spanevello: «L'impatto clinico vero di questo studio è la diminuzione delle riacutizzazioni nel modo reale, che sono il vero problema nei pazienti con BPCO moderato-severa, che è correlato con la sopravvivenza».

Emilia Vaccaro

BPCO, LA TRIPLICE TERAPIA A BASE DI FLUTICASONE FUROATO, UMECLIDINIO E VILANTEROLO BATTE LA DUPLICE TERAPIA

Quali caratteristiche deve avere un farmaco per cambiare decisamente la vita dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata-severa? A questa domanda hanno sicuramente risposto i risultati dello studio FULFIL presentati durante il congresso internazionale dell'European Respiratory Society, ERS 2016 conclusosi da pochi giorni a Londra. La tripla associazione a base di fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo ha ridotto, in maniera clinicamente e statisticamente significativa, la percentuale annuale di esacerbazioni moderato-severe dell'asma con un miglioramento della funzione polmonare e della qualità della vita correlata.

Una delle priorità più importanti per i medici che gestiscono i pazienti con BPCO è la riduzione delle riacutizzazioni.

«Parliamo soprattutto di pazienti con BPCO di grado moderato severo»-ha precisato il prof. Pierluigi Paggiaro, Ordinario di Malattie dell'apparato respiratorio, Università degli Studi di Pisa- ai microfoni di pharmastar durante il congresso ERS2016 «quindi soggetti che hanno più sintomi e più limitazioni e che richiedono il massimo possibile della broncodilatazione. Tali pazienti hanno anche frequenti riacutizzazioni tali da dover ricorrere al trattamento continuativo con steroidi inalatori, che ad oggi sono sicuramente i farmaci di prima scelta per prevenire le riacutizzazioni».



Prof. Pierluigi Paggiaro

Razionale della tripla terapia nei pazienti con BPCO, risultati dalla fase III su fluticasone furoato, umeclidinio e vilanterolo

 **GUARDA IL VIDEO**

«È utile-ha proseguito il prof. Paggiaro- in questi pazienti combinare le categorie di farmaci inalatori che oggi abbiamo a disposizione e, quindi, un beta-2-agonista a lunga durata d'azione, un anticolinergico anch'esso a lunga durata d'azione e un corticosteroide inalatorio. I primi due sono entrambi broncodilatatori, quindi, agiscono fundamentalmente migliorando il sintomo principale che è la dispnea da sforzo nel paziente e le conseguenze che ovviamente questo comporta nella riduzione dell'attività fisica».

La combinazione farmacologica fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI) viene erogata una volta al giorno tramite l'inalatore a polvere secca Ellipta sviluppato da Glaxo-SmithKline.

Il programma clinico, sulla combinazione fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI), ha compreso due studi (FULFIL e IMPACT) che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia tripla rispetto ai trattamenti esistenti per la BPCO.

Lo studio FULFIL (Lung Function and quality of Life assessment in COPD with closed triple therapy), iniziato nel 2015 ha valutato se la terapia tripla può migliorare la funzione polmonare e la qualità della vita rispetto a un concorrente, leader del mercato, l'associazione budesonide /formoterolo, un ICS / LABA a doppia somministrazione giornaliera erogato mediante l'inalatore Turbohaler.

Lo studio IMPACT (InforMing the Pathway of COPD Treatment), iniziato nel 2014 per il quale si prevede di avere i dati completi nel 2017, sta indagando se FF/UMEC /VI può ridurre il tasso di esacerbazioni rispetto a due duplici terapie once a day, sempre di GSK.

«I dati presentati all'ERS 2016 sono relativi a una delle combinazioni sotto studio, che probabilmente potrebbe essere tra le prime ad uscire in commercio. Le tre molecole all'interno di questa tripla terapia ha evidenziato il prof. Paggiaro- «sono vilanterolo e umeclidinio, entrambi farmaci ben conosciuti per altri versi in studi in cui la singola molecola è stata confrontata con altre opzioni terapeutiche. A questi si unisce lo steroide, fluticasone furoato, che è un farmaco decisamente potente, il più robusto di tutti i corticosteroidi.

È una combinazione particolarmente efficace che sarà riservata ai pazienti che secondo le indicazioni internazionali hanno importanti sintomi con limitazioni nella vita quotidiana ed esacerbazioni tali da dover ricorrere a tutte e tre queste categorie di farmaci».



Concentriamoci sugli importanti risultati dello studio FULFIL. Lo studio, che è terminato a giugno (alcuni dati erano già noti prima dell'ERS2016), ha centrato i due endpoint primari, mostrando miglioramenti statisticamente significativi, rispetto al farmaco di riferimento, sia nella funzione polmonare, come misurato dall'aumento del FEV1 (+171 ml), sia della qualità della vita come misurato dal St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ; -6.6 rispetto a -4.3, rispettivamente).

Inoltre, la proporzione di pazienti che hanno risposto con la minima differenza clinicamente importante nell' SGRQ (-4 unità) è stata del 50% con la triplice terapia "chiusa" (cioè dispensata attraverso un unico device) e del 41% con la duplice di confronto. Lo studio ha mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente significativa nel tasso annuale di esacerbazioni moderate/gravi con FF/UMEC/VI rispetto a budesonide/formoterolo, mostrando una riduzione delle esacerbazioni del 35% (p=0,002) sulla base dei dati relativi ai pazienti trattati fino a 24 settimane e del 44% (p=0,006) nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto il trattamento per un massimo di 52 settimane.

Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi avversi gravi segnalati sono stati equivalenti, 5,4% e 5,7% fino a 24 settimane, e 10,0% e 12,7% fino a 52 settimane, rispettivamente per la triplice terapia chiusa e per la duplice considerata.

Vista l'importanza di questi dati, GSK ha annunciato che non aspetterà i risultati dello studio IMPACT per presentare la richiesta di regolamentazione per la tripla terapia negli Stati Uniti, ma lo farà a fine 2016

Concludendo, come ha precisato il prof. Paggiaro: "Lo studio FULFIL ha dimostrato che la triplice terapia funziona meglio della duplice, usata come confronto, in termini di minor numero di riacutizzazioni, miglior incremento della funzione polmonare e miglioramento dei sintomi del paziente. Quindi, abbiamo le prove per raccomandare ai pazienti un trattamento che tra l'altro ha il vantaggio di essere usato una sola volta al giorno consentendo una maggior aderenza del paziente alla terapia.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Single inhaler triple therapy ICS/LAMA/LABA in patients with advanced COPD: results of the FULFIL trial. ERS 2016 Londra 3-7 settembre

ACLIDINIO BROMURO/FORMOTEROLO FUMARATO, RIDUZIONE DEL DETERIORAMENTO CLINICO IN PAZIENTI CON BPCO

La duplice terapia a base di aclidinio bromuro e formoterolo fumarato (AB/FF) alla dose di 400mcg /12 mcg due volte al giorno riduce il rischio di “deterioramento clinicamente importante” rispetto al placebo (PBO) e al solo aclidinio o al solo formoterolo e riduce gli eventi avversi rispetto ai singoli trattamenti. È quanto presentato all’edizione 2016 del congresso dell’European Respiratory Society tenutosi qualche settimana fa a Londra.

Da qualche settimana è disponibile in Italia la terapia broncodilatatrice a base di aclidinio/formoterolo somministrata attraverso un device innovativo. Si tratta di due molecole in associazione fissa l’aclidinio che è un LAMA, quindi un antagonista selettivo dei recettori muscarinici presenti nell’albero bronchiale, a lunga durata d’azione e il formoterolo, LABA che agisce come antagonista selettivo, a lunga durata d’azione, dei recettori beta2 adrenergici.

Il meccanismo d’azione dei due farmaci è sinergico e al tempo stesso complementare perché l’aclidinio va ad inibire la broncoostrizione mentre il formoterolo ha un’attività rapida ed efficace su una broncodilatazione diretta.

Il farmaco è il primo ad aver dimostrato negli studi clinici un effettivo controllo sui sintomi durante tutto l’arco della giornata quindi al mattino presto, nel corso della giornata e anche di notte.

In questo studio presentato all’ERS 2016 è stato valutato l’effetto del trattamento sull’avanzamento della malattia essendo la BPCO una malattia progressiva.

Lo scopo è stato, quindi, la valutazione della capacità della duplice terapia AB/FF nel ridurre il rischio di deterioramento rispetto al placebo (PBO) e alle monoterapie in pazienti con BPCO. «Questo lavoro è la rivalutazione di studi che erano già stati precedentemente pubblicati» ha dichiarato ai microfoni di pharmanews il dott. Claudio Micheletto, direttore della UOC di Pneumologia dell’ Ospedale “Mater Salutaris” di Legnago.

«Essendo la BPCO una malattia complessa-ha proseguito il dott. Micheletto- è più difficile rispetto all’asma riscontrare un unico parametro che possa evidenziare in modo clamoroso il peggioramento, come ad esempio la capacità respiratoria. Si tratta di una malattia molto invalidante, che ha ripercussioni sulla qualità di vita, sulla dispnea, sulla quantità di metri che un paziente riesce a fare. Per cui è stato validato l’ indice del “deterioramento clinicamente importante”(CID) che tiene conto di vari parametri. Tenendo conto di queste misurazioni sono stati riscontrati dei risultati più evidenti rispetto agli studi clinici che prendono in considerazione solo il FEV1. L’indice composito CID comprende anche i punteggi della sintomatologia che per un paziente con BPCO sono importanti perché l’obiettivo primario del trattamento farmacologico di questi pazienti è migliorare proprio l’impatto della malattia sulla vita quotidiana».

Nello specifico degli studi presentati all'ERS 2016, i dati sono stati ricavati da due studi di fase III di 24 settimane (ACLIFORM e AUGMENT). I pazienti hanno ricevuto due volte al giorno AB/FF 400/12 mcg oppure AB 400 mcg, FF 12 mcg o PBO.

L'endpoint composito CID è stato definito come almeno 1 delle seguenti variazioni rispetto al basale in ogni visita: una diminuzione della funzione polmonare di 100 ml o più rispetto al basale, misurata come FEV1 di valle; un deterioramento della qualità della vita correlata alla salute, definito come un incremento non inferiore a 4 unità rispetto al basale del punteggio totale del St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o il verificarsi di una riacutizzazione della BPCO durante il trattamento.

La popolazione intent-to-treat ha incluso 3394 pazienti (età media: 63,5 anni; 48,4% FEV1 predetto).

L'associazione AB/FF ha ridotto il rischio di un primo evento CID composito rispetto a PBO ($p < 0.001$), FF ($p < 0.01$) e AB ($p < 0,05$), e il rischio di un CID composito sostenuto rispetto a PBO ($p < 0,001$) e FF ($p < 0.01$).

L'associazione dei due broncodilatatori ha anche ridotto significativamente il rischio di tutti i singoli componenti della CID come primi eventi e come eventi sostenuti rispetto al placebo ($p < 0.05$).

«Gli studi di rianalisi-ha aggiunto il dr. Micheletto- hanno confermato il ruolo di questa terapia di associazione che cerca di massimizzare la broncodilatazione che per la BPCO è l'aspetto più importante».

In conclusione, aclidinio bromuro e formoterolo fumarato 400/12 mg somministrato due volte al giorno riduce il rischio di "deterioramento clinicamente importante" rispetto al placebo (PBO) e al solo aclidinio o al solo formoterolo e riduce gli eventi avversi rispetto ai singoli trattamenti. «Dall'ERS-ha sottolineato il dott. Micheletto- si conferma il ruolo fondamentale dei broncodilatatori nei pazienti affetti da BPCO in particolare per i casi moderato-gravi, mentre per quanto riguarda gli steroidi possono essere indirizzati al trattamento dei pazienti gravi o i riacutizzati come triplice terapia quindi in aggiunta alla duplice».

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Dave Singh et al. [PA301] Reduction in clinically important deterioration in COPD with aclidinium/formoterol. ERS 2016

BPCO, TIOTROPIO+OLODATEROLO MIGLIORA LA CAPACITÀ DI ESERCIZIO FISICO

Al congresso Internazionale della European Respiratory Society (ERS) in corso a Londra sono stati presentati i primi risultati dello studio di Fase III PHYSACTO che mostrano come tiotropio+olodaterolo Respimat, associato all'allenamento e all'esercizio fisico, aiuti chi soffre di BPCO a camminare più a lungo rispetto ai pazienti in trattamento con placebo.

Dallo scorso 17 agosto il farmaco è disponibile anche in Italia in regime di rimborsabilità Ssn.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati arruolati in un programma, gestito da loro stessi, di modifica dei comportamenti, in cui sono state date informazioni sulle abitudini corrette per la salute per aiutarli a gestire meglio la loro malattia.

Dopo 8 settimane, la capacità di esercizio fisico da parte di soggetti con BPCO da moderata a grave è aumentata in modo significativo del 45,8% ($p < 0,001$), nei soggetti nel braccio tiotropio+olodaterolo associato ad allenamento all'esercizio, rispetto ai soggetti che hanno ricevuto placebo e nessun allenamento all'esercizio fisico (rispettivamente 356 contro 244 secondi).

“È di vitale importanza che chi è affetto da BPCO rimanga attivo perché questo può concorrere ad alleggerire il peso della malattia, rallentandone la progressione e riducendone l'impatto sulla salute” - ha commentato lo sperimentatore dello studio Professor Thierry Troosters, Responsabile Gruppo di Ricerca sulla Riabilitazione Respiratoria e Cardiovascolare dell'Università di Leuven, Belgio - “Questo nuovo studio è il primo a dimostrare che un approccio “integrato” nella gestione della BPCO, con



modifiche dei comportamenti e allenamento all'esercizio, uniti a un'efficace terapia broncodilatatoria a lunga durata d'azione, può migliorare la capacità di sostenere attività fisiche, ridurre la dispnea e le difficoltà associate nello svolgimento delle attività quotidiane".

Ulteriori risultati di PHYSACTO hanno dimostrato un miglioramento significativo (29,2 %; $p < 0,05$) nella capacità di sostenere attività fisica, anche senza allenamento all'esercizio, nel braccio tiotropio+olodaterolo rispetto a placebo (rispettivamente 315 contro 244 secondi).² La capacità di esercizio è stata misurata come intervallo di tempo in cui i soggetti affetti da BPCO sono riusciti a camminare a velocità normale, senza fermarsi per riposare,⁶ nel test di tolleranza allo sforzo "Endurance Shuttle Walking Test". Inoltre, tiotropio+olodaterolo Respimat ha dimostrato di ridurre la dispnea associata all'attività fisica, rispetto a placebo.

Lo studio PHYSACTO (NCT02085161) è stato disegnato per valutare l'effetto della terapia di mantenimento della BPCO - da sola o in associazione all'allenamento fisico, gestito autonomamente - sulla capacità di esercizio fisico e sulla quantità di attività e le difficoltà percepite.^{1,2} I partecipanti sono stati randomizzati in gruppi che hanno ricevuto o tiotropio+olodaterolo Respimat®, con o senza allenamento all'esercizio, o tiotropio da solo, o placebo.

Tutti e quattro i gruppi hanno seguito un programma di 12 settimane di modifica dei comportamenti, per creare condizioni ottimali, per tradurre i miglioramenti della capacità di esercizio in aumenti di attività quotidiana. Il programma di modifica dei comportamenti includeva strategie che aiutassero i partecipanti a fare esercizio fisico - tra cui la dotazione di pedometro (contapassi) e l'educazione dei pazienti a sostegno del loro piano di gestione della BPCO.

Tiotropio+olodaterolo Respimat disponibile anche in Italia
È disponibile anche in Italia tiotropio+olodaterolo Respimat®, terapia broncodilatatoria di mantenimento indicata nel sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Lo scorso 17 agosto il farmaco ha ottenuto la rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'approvazione nei primi Paesi europei era avvenuta a luglio 2015, sulla base dei dati ottenuti da oltre 5.000 pazienti negli studi clinici TONADO, che fanno parte del programma di studi clinici TOViTO, condotto su oltre 15.000 pazienti.

BPCO, LA PRESENZA O MENO DI DIABETE NON MODIFICA IL TASSO DI OSPEDALIZZAZIONE

I risultati di uno studio, presentato come poster nel corso dell'ultimo congresso ERS, hanno documentato che l'ospedalizzazione in pazienti con esacerbazioni di BPCO non cambia nei pazienti diabetici e non diabetici, anche in presenza di un numero di comorbilità più elevato. Infatti, è stato osservato che, nei pazienti diabetici con BPCO, la durata della degenza ospedaliera è stata, in media, di 11,1 giorni, a fronte degli 11,9 giorni documentati nel gruppo di pazienti con BPCO non diabetici.

Non solo: anche il tasso di mortalità è risultato sovrapponibile tra i 2 gruppi, essendo stato pari a 4 decessi (7%) su 42 pazienti diabetici con BPCO e a 3 decessi (6%) su 48 nei pazienti con BPCO non diabetici.

Quanto osservato, secondo gli autori, dipenderebbe dall'ottimo coordinamento esistente tra diabetologi e specialisti in malattie respiratorie nel perseguire gli obiettivi di cura dei pazienti in carico nella loro struttura (Policlinico Ospedaliero di Strasburgo, Francia).

Entrando nei dettagli, i ricercatori hanno identificato 42 pazienti diabetici con BPCO, tutti (tranne uno) affetti da diabete tipo 2, diagnosticato da almeno 6,5 anni, in media, e con un livello di HbA1C pari a 7,2%. Questi erano stati ospedalizzati per esacerbazioni da BPCO nel 2013.

I dati relativi a questi pazienti sono stati incrociati con quelli di 48 pazienti non diabetici, ospedalizzati anch'essi per esacerbazioni di BPCO.

Tutti i pazienti appartenenti ai 2 gruppi erano classificati come pazienti con BPCO di stadio 3 (valore mediano).

I pazienti dello studio avevano un'età media di 70 anni (se diabetici e con BPCO) o di 69 anni (se affetti solo da BPCO).

I pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi avevano un passato di fumatori incalliti (47 pacchetti/anno per i pazienti diabetici con BPCO vs 58 per quelli affetti solo da BPCO).

I ricercatori hanno documentato anche una sovrapponibilità dei risultati ottenuti nei 2 gruppi di pazienti in riferimento alla funzione polmonare: la FEV¹ è risultata pari al 39% nei pazienti diabetici con BPCO e al 37% in quelli affetti solo da BPCO.

Solo il BMI è risultato significativamente differente nei 2 gruppi, essendo pari a 30 kg/m² nei pazienti diabetici con BPCO versus 22 kg/m² (P<0,001) in quelli affetti solo da BPCO.

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno ricordato come la cura del diabete potrebbe influenzare il trattamento dei pazienti ospedalizzati per esacerbazione di BPCO e come diabete e BPCO possano condividere meccanismi patogenetici comuni.

A tal riguardo, una review italiana pubblicata nel 2015 (2) postula l'esistenza di un unico processo fisiopatologico che porta allo sviluppo di malattia conclamata in presenza di condizioni quali l'infiammazione sistemica, lo stress ossidativo, l'ipossiemia o l'iperglicemia.

Inoltre, è stato anche ricordato come “...la riduzione dei livelli di adiponectina, solitamente presenti nelle condizioni prediabetiche, possa contribuire all’insorgenza del danno polmonare e vascolare. Non solo: è anche possibile che la BPCO possa innalzare i livelli di stress ossidativo dovuto allo stato di ipossia. In questo nuovo scenario, la BPCO può anche essere considerata, pertanto, come una condizione metabolica con un processo fisiopatologico simile a quello del diabete tipo 2”.

Bibliografia

- 1) Porzio M, et al “Diabetes and hospitalization for COPD exacerbation” ERS 2016.
- 2) Rogliani P et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Research and Practice* 2015;3



BPCO, TROPPO COLESTEROLO HDL AUMENTA IL RISCHIO?

Stando ai risultati di uno studio presentato a Londra nel corso dell'ultimo congresso ERS (1), livelli molto elevati di colesterolemia HDL sembrano essere associati con un maggior declino della funzione polmonare nel tempo.

Se tali dati confermano, in qualche modo, alcune speculazioni già presenti in letteratura sul possibile ruolo dei lipidi nella salute respiratoria, gli autori sottolineano, però, come sia ancora troppo presto trarre delle conclusioni cliniche o di trattamento farmacologico sulla base di questi risultati preliminari, anche alla luce delle dimensioni relativamente piccole dell'effetto della colesterolemia HDL sulla salute respiratoria osservate nello studio.

Lo studio prende le mosse da un lavoro pubblicato dalla stessa équipe di ricerca nel 2014 che aveva dimostrato come livelli elevati di HDL fossero associati ad un rapporto FEV_1/FVC più basso e ad una percentuale di incidenza maggiore di enfisema, suggerendo un ruolo del pathway M/HDL nella patogenesi della BPCO e dell'enfisema (2).

Nel nuovo studio, i ricercatori si sono proposti di verificare l'ipotesi dell'esistenza di un'associazione tra livelli elevati di colesterolemia HDL e accelerazione del declino della funzione polmonare in un campione di adulti preso dalla popolazione generale.

A tal scopo, hanno analizzato i dati provenienti dal the National Heart, Lung and Blood Institute's Pooled Cohorts Study, che includeva, a sua volta, sei ampi studi con dati relativi sia alla colesterolemia HDL che alla spirometria.

La spirometria pre-bronchodilatatore è stata utilizzata ripetutamente seguendo le linee guida ATS/ERS.

I partecipanti delle 6 coorti differenti di pazienti presentavano, in media, da 2 a 5 misurazioni spirometriche effettuate in un intervallo temporale compreso tra le 4 e i 24 anni.

Nello studio sono state incluse solo le misurazioni spirometriche che erano riproducibili su 2 o più curve accettabili entro i 200 mL.

Il colesterolo HDL è stato misurato, invece, mediante metodi enzimatici e modelli matematici misti, che prevedevano l'aggiustamento dei dati in base ai valori basali di età, sesso, etnia di appartenenza, pacchetti di sigarette consumati in un anno, ipertensione, colesterolemia LDL e totale, altezza, peso e status di fumatore.

I ricercatori hanno sviluppato questi modelli misti per valutare l'associazione cross-sectional tra i livelli basali di colesterolemia HDL e la funzione polmonare basale, nonché per valutare l'associazione longitudinale tra i livelli basali di colesterolemia HDL e il declino a 10 anni della funzione polmonare.

Su 32.350 adulti con misurazioni spirometriche longitudinali (età media 49 ± 19 anni, non fumatori nel 45% dei casi, obesi nel 25%, con limitazioni del flusso respiratorio nel 14% dei casi), il livello medio di colesterolemia HDL era pari a $1,4 \pm 0,4$ mmol/L. Il tasso medio di declino di FEV_1 era pari a $29,2 \pm 0,1$ mL/anno.

Dopo un follow-up mediano della durata di 7 anni, i pazienti appartenenti al quartile di colesterolemia HDL maggiore mostravano un declino della FEV₁ maggiore di 9 mL rispetto a quelli appartenenti al quartile di colesterolemia HDL minore (p<0,0001).

La dimensione dell'effetto documentato è risultata simile a quella ottenuta con un incremento a 10 anni del numero annuale di pacchetti di sigarette consumati.

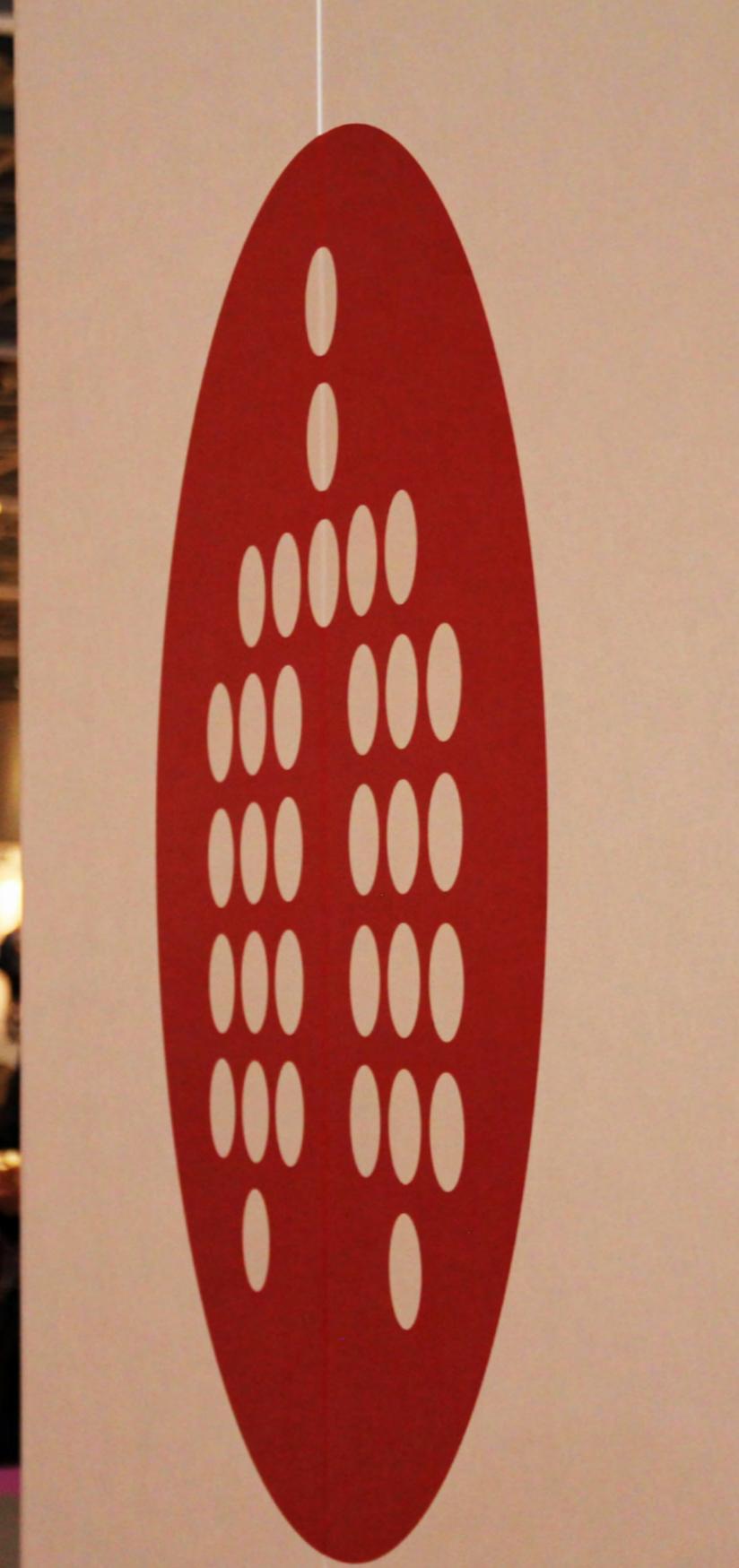
Nei modelli corretti per fattori confondenti, livelli più elevati di colesterolemia HDL sono risultati associati ad un maggior declino di FEV₁ (P<0,0001) e FEV₁/FVC (P<0,0001).

Non solo: le analisi stratificate hanno confermato la sovrapposibilità dei risultati ottenuti in ambo i sessi, nei non fumatori, nei partecipanti allo studio non obesi e in quelli senza limitazioni del flusso respiratorio.

In conclusione, i risultati di questo studio, per quanto preliminari, sollecitano ulteriori indagini finalizzate a comprendere meglio il ruolo della biologia dei lipidi sulla salute respiratoria.

Bibliografia

1. Oelsner E, et al. "High density lipoprotein cholesterol and longitudinal lung function in six United States cohorts" ERS 2016.
2. Burkart KM et al. APOM and high-density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and per cent emphysema. *Eur Respir J.* 2014 Apr;43(4):1003-17. doi: 10.1183/09031936.00147612. Epub 2013 Jul 30. [Leggi](#)



BPCO, INDACATEROLO/GLICOPIRRONIO MEGLIO DI SALMETEROLO/FLUTICASONE NEL RIDURRE LE RIACUTIZZAZIONI IN TUTTI I SOTTOGRUPPI

Dal congresso della European Respiratory Society (ERS), svolto quest'anno a Londra, arrivano nuove conferme sulla superiorità della co-formulazione indacaterolo/glicopirronio bromuro 110/50 µg nella prevenzione delle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rispetto all'associazione salmeterolo/fluticasone (SFC) 50/500 µg.

Sul palcoscenico londinese sono state presentate, infatti, diverse analisi dello studio **FLAME**, pubblicato nel maggio scorso sul **New England Journal of Medicine**, che confermano come indacaterolo/glicopirronio *once daily* sia un'opzione più efficace rispetto a SFC due volte al giorno per i soggetti con BPCO a rischio di riacutizzazioni, non solo nel suo complesso, ma anche nei diversi sottogruppi di pazienti presi in esame.

La prevenzione delle riacutizzazioni è un obiettivo chiave della gestione della BPCO in quanto le riacutizzazioni sono associate a declino più rapido della funzionalità polmonare, a un peggioramento della qualità di vita, a ricoveri in ospedale e a un aumento della mortalità, oltre a essere costose per il sistema sanitario.

Nelle nuove analisi, il trattamento con la combinazione in dose fissa del LABA indacaterolo e il LAMA glicopirronio ha mostrato di portare a riduzioni consistenti del tasso di tutte le riacutizzazioni (lievi, moderate e gravi), indipendentemente dall'età dei pazienti, dall'abitudine al fumo, dalle riacutizzazioni precedenti, dalla gravità della malattia, dalla conta basale degli eosinofi-

li e dall'impiego precedente di corticosteroidi per via inalatoria (ICS), rispetto al trattamento con il LABA salmeterolo e l'ICS fluticasone.

Superiorità indipendente dalla conta degli eosinofili

Per esempio, in uno degli abstract presentati al congresso, gli autori dello studio, guidati da Kenneth R. Chapman, dell'Università di Toronto, hanno stratificato i pazienti in funzione della conta basale degli eosinofili (<2% e ≥2% oppure < 150, 150–< 300 e ≥ 300 cellule /µl) e valutato in questi sottogruppi il tasso annuale di riacutizzazioni moderate o gravi della malattia, oltre che il miglioramento della funzionalità polmonare.

In tutti i sottogruppi, il tasso annuale di riacutizzazioni moderate o gravi è risultato significativamente più basso nei pazienti trattati con indacaterolo/glicopirronio rispetto ai pazienti trattati con SFC, ad eccezione del piccolo sottogruppo con una conta basale degli eosinofili ≥ 300 cellule /µl, nel quale la differenza tra i due trattamenti non è risultata statisticamente significativa (**Tabella 1**)

Anche la funzionalità polmonare è risultata significativamente superiore in tutte le visite nei pazienti trattati con la combinazione LABA/LAMA rispetto a quelli trattati con SFC, indipendentemente dalla conta degli eosinofili (**Tabella 1**).

Annualised rate of moderate or severe exacerbations	
Subgroups by blood eosinophils	Rate ratio (95 % CI), p value
<2%, n=1279	0.80 (0.68, 0.93), p=0.004
≥2%, n=2019	0.85 (0.75, 0.96), p=0.010
<150 cells/μL, n=1277	0.72 (0.61, 0.84), p<0.001
150 - <300 cells/μL, n=1286	0.89 (0.76, 1.03), p=0.128
≥300 cells/μL, n=735	0.93 (0.76, 1.14), p=0.464
Change from baseline in pre-dose trough FEV ₁ (L) at post-baseline visit	
Subgroups by blood eosinophils	LS Mean Difference; (95% CI), p value
<2%, n=1237	
Day 29	0.093; (0.074, 0.112), p<0.001
Day 365	0.072; (0.049, 0.095), p<0.001
≥2%, n=1946	
Day 29	0.058; (0.043, 0.074), p<0.001
Day 365	0.056; (0.038, 0.074), p<0.001
<300 cells/μL, n=2483	
Day 29	0.083; (0.069, 0.096), p<0.001
Day 365	0.067; (0.051, 0.083), p<0.001
≥300 cells/μL, n=700	
Day 29	0.037; (0.011, 0.062), p=0.005
Day 365	0.048; (0.018, 0.079), p=0.002

n, number of patients included in the sub group analysis; CI, confidence intervals; FEV₁, forced expiratory volume at one second; LS, Least square; IND/GLY, indacaterol/glycopyrronium; SFC, salmeterol/fluticasone

Il fatto che indacaterolo/glicopirronio sia risultato superiore a SCF nel ridurre le riacutizzazioni e migliorare la funzionalità polmonare nei pazienti con conta elevata degli eosinofili e in quelli con valori degli eosinofili più bassi è un dato importante. Alcune analisi *post-hoc* di studi precedenti hanno, infatti, suggerito che le combinazioni di un LABA e un ICS, come SFC, siano più efficaci nel ridurre le riacutizzazioni nei pazienti con conta degli eosinofili elevata.

Più efficace anche nei pazienti già trattati con regime a tre farmaci

In un'altra analisi post hoc presentata a Londra, i ricercatori hanno valutato gli effetti di indacaterolo/glicopirronio rispetto a SFC sulle riacutizzazioni di BPCO suddividendo i pazienti a seconda che avessero fatto o meno in precedenza una terapia a tre farmaci contenente un ICS, un LABA e un LAMA.

Dei 3354 pazienti inclusi in quest'analisi, 1148 (il 34,2%) erano in trattamento con il regime a tre farmaci prima di essere arruolati nello studio FLAME. La co-formulazione indacaterolo/glicopirronio ha mostrato di ridurre in modo significativo rispetto a SFC il rischio di qualunque riacutizzazione della malattia e di riacutizzazioni moderate o gravi, nonché il tasso di tali riacutizzazioni, indipendentemente dal fatto che in precedenza fossero trattati con il regime a tre farmaci oppure no (**Tabella 2**).

Subgroup	Hazard ratio (95% CI); p-value	Rate ratio (95% CI); p-value
With prior ICS/LABA/LAMA therapy (n=1148)		
Any (mild, moderate or severe) COPD exacerbation	0.86 (0.76, 0.98); 0.026	0.88 (0.78, 1.00); 0.054
Moderate/severe COPD exacerbation	0.79 (0.68, 0.93); 0.004	0.86 (0.74, 1.01); 0.063
Without prior ICS/LABA/LAMA therapy (n=2206)		
Any (mild, moderate or severe) COPD exacerbation	0.84 (0.76, 0.92); <0.001	0.88 (0.80, 0.96); 0.005
Moderate/severe COPD exacerbation	0.77 (0.68, 0.88); <0.001	0.82 (0.72, 0.92); 0.001

CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β₂-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist

Infatti, la riduzione del rischio di tutte le riacutizzazioni ottenuta con indacaterolo/glicopirronio rispetto a SFC è risultata del 14% nel sottogruppo che prima di partecipare al trial era in trattamento con il regime contenente ICS, LABA e LAMA, e 16% in quello che in precedenza non assumeva i tre farmaci, mentre la riduzione del rischio di riacutizzazioni moderate o gravi è risultata rispettivamente del 21% e 23%.

Inoltre, il trattamento con indacaterolo/glicopirronio ha ridotto numericamente rispetto a quello con SFC il tasso di riacutizzazioni, sia quelle di qualunque tipo sia quelle moderate o gravi, in misura simile nei due sottogruppi di pazienti.

Box – Lo studio FLAME

FLAME è uno studio di fase III di confronto testa a testa fra co-formulazione indacaterolo/glicopirronio bromuro 110/50 µg, somministrata una volta al giorno e l'associazione salmeterolo/fluticasone (SFC) 50/500 µg, somministrata due volte al giorno.

Il trial, randomizzato e in doppio cieco, con controllo attivo, è durato 52 settimane e ha coinvolto 3362 pazienti affetti da BPCO che avevano avuto almeno una riacutizzazione nell'anno precedente, arruolati presso 356 centri distribuiti in 43 Paesi.

Obiettivo primario del confronto era dimostrare la non inferiorità di indacaterolo/glicopirronio rispetto a SFC nella riduzione delle riacutizzazioni della BPCO.

Il traguardo è stato non solo raggiunto, ma anche superato. Infatti, la combinazione indacaterolo/glicopirronio si è dimostrata superiore alla combinazione di confronto nel ridurre il tasso annuale di tutte le riacutizzazioni di BPCO (lievi/moderate/gravi), che è risultato inferiore dell'11% nel gruppo trattato con l'associazione LABA/LAMA.

Inoltre, indacaterolo/glicopirronio è risultato superiore a SFC anche per quanto riguarda gli endpoint secondari. Rispetto al confronto, infatti, il trattamento con quest'associazione ha ridotto in modo significativo, del 17%, il tasso annuale di riacutizzazioni moderate o gravi e ha ritardato in modo significativo la prima riacutizzazione di qualsiasi tipo e la prima riacutizzazione moderata o grave.



La combinazione LABA/LAMA ha anche mostrato di migliorare rispetto alla combinazione di confronto la funzionalità polmonare e la qualità della vita correlata alla salute, a fronte di un'incidenza simile degli eventi avversi.

Benefici anche nei pazienti più gravi, necessari meno farmaci al bisogno

Un'ulteriore analisi presentata al congresso evidenzia che indacaterolo/glicopirronio è più vantaggioso rispetto a SFC anche nei pazienti con le forme più gravi di BPCO. In quest'analisi, in particolare, i ricercatori si sono concentrati sui pazienti appartenenti al gruppo D secondo la classificazione GOLD (quelli, cioè, con BPCO grave o molto grave, alto rischio di riacutizzazioni e maggiormente sintomatici), nei quali hanno dimostrato che la combinazione LABA/LAMA ha ridotto in modo significativo il tasso di riacutizzazioni e migliorato il loro stato di salute rispetto alla combinazione LABA/ICS (**Tabella 3**).

Dei 3362 pazienti randomizzati, il 74,8% apparteneva al gruppo GOLD D. Anche in questo gruppo di pazienti particolarmente gravi, il trattamento con indacaterolo/glicopirronio ha portato a una riduzione significativa del tasso di riacutizzazioni, sia quelle di qualunque tipo sia quelle moderate o gravi (RR rispettivamente 0,85 e 0,83).

Inoltre, la co-formulazione indacaterolo/glicopirronio si è associata a un miglioramento significativo dello stato di salute dei pazienti (misurato in base al punteggio totale del questionario SGRQ-C) rispetto all'associazione di confronto già alla prima valutazione (effettuata dopo 12 settimane) e anche in tutte le successive (a 26, 38 e 52 settimane).

Sempre sul fronte dell'efficacia, un altro dato interessante riportato in un altro abstract evidenzia che i pazienti trattati con indacaterolo/glicopirronio hanno avuto bisogno di meno farmaci al bisogno (albuterolo/salbutamolo) durante il giorno rispetto a quelli trattati con SFC.

Tabella 3: Exacerbation rate reduction and SGRQ-C total scores

Exacerbation (IND/GLY, n=1252; SFC, n=1243)	Treatment comparison Rate ratio (95% CI)	p value
All exacerbations	0.85 (0.78, 0.92)	<0.001
Moderate or severe exacerbations	0.83 (0.74, 0.92)	<0.001
SGRQ-C total scores (IND/GLY, n=1212; SFC, n=1184)	Treatment difference LSM (95% CI)	p value
Week 12	-1.5 (-2.3, -0.7)	<0.001
Week 26	-1.3 (-2.2, -0.4)	0.004
Week 38	-2.0 (-2.9, -1.0)	<0.001
Week 52	-1.5 (-2.5, -0.5)	0.002

Profilo rischio-beneficio migliorato

In tema di sicurezza e tollerabilità, nello studio pubblicato sul NEJM l'incidenza delle reazioni avverse era risultata simile nei due gruppi. Le nuove analisi presentate al congresso ERS 2016 forniscono, invece, elementi nuovi a questo riguardo, evidenziando per la co-formulazione indacaterolo/glicopirronio un profilo rischio-beneficio migliore rispetto a SFC, con meno evidenze di effetti sistemici.

In particolare, un'analisi su un sottogruppo di 535 pazienti ha evidenziato che la combinazione LABA/LAMA si è associata a una minore compromissione della funzionalità surrenalica, che regola la produzione naturale di ormoni.

In questo subset i ricercatori hanno valutato la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene misurando i livelli urinari di cortisolo nelle 24 ore e hanno trovato che al termine delle 52 settimane di trattamento tali livelli erano diminuiti dell'8,67% rispetto al basale nel gruppo trattato con SFC, mentre erano aumentati dell'1,42% in quello trattato con indacaterolo/glicopirronio.

Coerentemente, il rapporto mediano cortisolo/creatinina è risultato ridotto (del 10,39%) nel gruppo trattato con la combinazione LABA/ICS e aumentato (del 5,62%) in quello trattato con la combinazione LABA/LAMA.

Emerge dunque che solo il trattamento con SFC si è associato a una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, a conferma degli effetti sistemici di questa combinazione, mentre quello con indacaterolo/glicopirronio no.

“I risultati dello studio FLAME hanno dimostrato che indacaterolo/glicopirronio è superiore a SFC nel ridurre le riacutizzazioni e migliorare la funzionalità polmonare” ha ricordato in una nota Vasant Narasimhan, Global Head Drug Development e Chief Medical Officer di Novartis, azienda produttrice della combinazione LABA/LAMA. “Le nuove analisi mostrano ora la consistenza di questi risultati nei diversi sottogruppi di pazienti” e “questi dati, combinati con quelli relativi al profilo di sicurezza, confermano che indacaterolo/glicopirronio è un'opzione terapeutica priva di steroidi idonea per i pazienti con BPCO a rischio di riacutizzazione” ha concluso il ricercatore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K.R. Chapman, et al. Effect of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) vs salmeterol/fluticasone (SFC) on moderate or severe COPD exacerbations and lung function based on baseline blood eosinophil counts: Results from the FLAME study. ERS 2016; abstract PA296.

J. Wedzicha, et al. Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces the risk of exacerbations versus salmeterol/fluticasone (SFC) in moderate-to-very severe COPD patients irrespective of prior ICS/LABA/LAMA therapy: the FLAME study. ERS 2016; abstract OA4833.

M. Larbig, et al. Efficacy of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) versus salmeterol/fluticasone (SFC) on exacerbations and health status in GOLD Group D COPD patients: the FLAME study. ERS 2016; abstract PA985.

R. Fogel, et al. Once-daily indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces use of rescue medication versus twice-daily salmeterol/fluticasone (SFC) in patients with moderate-to-very severe COPD: results from the FLAME study. ERS 2016; abstract PA990.

P. Olsson, et al. Effect of indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone on hypothalamic pituitary-adrenal axis function in moderate-to very severe COPD patients: results from the FLAME study. ERS 2016; abstract PA984.

BPCO, LANCET CONFERMA SUPERIORITÀ DELLA PRIMA ASSOCIAZIONE TRIPLA FISSA EXTRAFINE ICS/LABA/LAMA

Lo studio (TRILOGY) pubblicato su The Lancet, che sarà presentato al Congresso della European Respiratory Society (ERS), per la prima volta dimostra che l'associazione tripla fissa extrafine ICS/LABA/LAMA è superiore alla terapia combinata a dose fissa ICS/LABA, uno dei trattamenti standard in questa patologia.

Sviluppata nel Centro di Ricerca italiano della società Chiesi, la terapia conferma quindi la sua superiorità su un ampio numero di parametri clinici e mantiene al contempo un alto profilo di sicurezza.

Significativi i benefici attesi per i pazienti, in particolare:

- riduzione della frequenza annua delle riacutizzazioni, eventi molto temuti dai pazienti e principale causa di ospedalizzazioni e decessi, nonché di elevati costi per il sistema sanitario.
- miglioramento della funzionalità polmonare
- riduzione della sensazione di mancanza di respiro (dispnea).

Nel corso del congresso, saranno presentati anche i risultati di un secondo studio clinico (TRINITY2) che ha dimostrato la superiorità dell'associazione fissa extrafine ICS/LABA/LAMA anche nei confronti del LAMA tiotropio, un'altra delle terapie standard per la BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva).

La tripla associazione fissa testata negli studi TRILOGY e TRINITY è la prima a contenere tre diversi principi attivi che agiscono sia per migliorare il flusso aereo sia per combattere l'infiammazione:

- Il corticosteroide antinfiammatorio per via inalatoria (ICS) beclometasone;
- Il broncodilatatore LABA (agonista β_2 a lunga durata d'azione) formoterolo;
- Il broncodilatatore LAMA (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione) glicopirronio;

L'associazione tripla, quindi, esplica il suo effetto benefico (es. riduzione del rischio di riacutizzazione) perché in grado di agire contemporaneamente sui vari meccanismi alla base della malattia. Allo stesso tempo, grazie alla formulazione in particelle extrafini (tecnologia Modulite) il farmaco raggiunge efficacemente anche le piccole vie respiratorie, riuscendo così ad agire fino alle aree più profonde del polmone.

Lo studio TRILOGY 1

Publicato su The Lancet e presentato al congresso ERS 2016, TRILOGY è un trial clinico di fase III multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco (rapporto 1:1 tra i due bracci di trattamento) e in cui la terapia è stata somministrata per 52 settimane. Lo studio, precedentemente concordato con l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), ha coinvolto 1368 pazienti di 159 centri in 14 Paesi in Europa e Sud America; in Italia hanno partecipato otto centri.

I pazienti – di età superiore ai 40 anni, con una diagnosi di BPCO severa o molto severa e una storia recente di almeno un epi-

sodio di riacutizzazione, sono stati dapprima trattati tutti con l'associazione doppia fissa ICS/LABA per 2 settimane e poi sono stati randomizzati in due gruppi: metà ha continuato la terapia ICS/LABA (BDP/FF 100/6µg, due volte al giorno), l'altra metà è stata invece trattata con l'associazione tripla fissa ICS/LABA/LAMA (100/6/12.5µg, due volte al giorno). I pazienti sono stati valutati dopo 4, 12, 26, 40 e 52 settimane.

Già dopo la 26esima settimana, la nuova terapia tripla a dose fissa ha:

- aumentato in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare della mattina, antecedente l'assunzione della prima dose giornaliera: il FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) è risultato di 81 mL più alto, in media, rispetto all'associazione doppia ICS/LABA.
- aumentato in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare già due ore dopo la prima dose giornaliera: il FEV1 è risultato di 117 mL più alto, in media, rispetto all'associazione doppia ICS/LABA. Questo vuol dire che l'effetto del farmaco si manifesta molto rapidamente, un fattore importante che può migliorare l'aderenza al trattamento.
- migliorato la qualità di vita dei pazienti. Il Saint George's Respiratory Questionnaire (un questionario utilizzato per valutare la qualità di vita delle persone con problemi respiratori) ha infatti mostrato che i pazienti trattati con l'associazione tripla fissa hanno migliorato il loro punteggio in media di oltre 4 unità, il limite ritenuto clinicamente rilevante.

Questi risultati sono stati confermati alla 52esima settimana. In questo arco di tempo è stata riscontrata una riduzione del 23% delle riacutizzazioni, che più di ogni altra cosa peggiorano la qualità di vita del paziente BPCO, che spesso causano il ricovero ospedaliero e che sono la principale causa di decesso.

“Lo studio ha quindi dimostrato l'importanza di trattare la BPCO severa con tutti e tre i principi attivi – ICS, LABA e LAMA – e che

è possibile erogarli contemporaneamente, utilizzando un solo inalatore: un fattore importante che migliora sia l'efficacia della terapia, grazie alla co-deposizione dei tre principi attivi nelle vie aeree centrali e in quelle periferiche, sia l'aderenza alla terapia, soprattutto nei pazienti anziani che hanno maggiore difficoltà a gestire più dispositivi.”, ha commentato Alberto Papi, Professore e Chair di Medicina Respiratoria e Vice Presidente della Scuola di Medicina, Università di Ferrara.

Lo studio TRINITY 2

TRINITY2 è un trial controllato, randomizzato, in doppio cieco (rapporto 1:1 tra i due bracci di trattamento) e multicentrico, in cui la terapia è stata somministrata complessivamente per 52 settimane.

Il Ha coinvolto 2580 pazienti con età superiore ai 40 anni e con un quadro di BPCO severa o molto severa, che sono stati divisi in tre bracci. Un gruppo è stato trattato con il tiotropio (LAMA), un altro gruppo con la terapia tripla estemporanea (ICS/LABA più LAMA, assunti separatamente), e un terzo gruppo con l'associazione tripla fissa (ICS/LABA/LAMA). I risultati dimostrano che l'associazione fissa tripla di Chiesi:

- riduce le riacutizzazioni moderate e severe del 20% rispetto al tiotropio (LAMA).
- aumenta in modo statisticamente significativo la funzionalità polmonare della mattina, antecedente all'assunzione della prima dose giornaliera: il FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 secondo) è risultato di 61 mL in più, in media, rispetto al tiotropio (LAMA).

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione fissa tripla sono equivalenti a quelle della terapia tripla estemporanea, aggiungendo il vantaggio, per i pazienti, di utilizzare un solo dispositivo in grado di erogare tre principi attivi non solo nelle vie aeree centrali ma anche in quelle periferiche.

TUBERCOLOSI

→ I Tubercolosi: situazione attuale e nuove linee guida

105



TUBERCOLOSI: SITUAZIONE ATTUALE E NUOVE LINEE GUIDA

La tubercolosi (Tb) continua ad essere un problema importante di sanità pubblica a livello globale, causando ogni anno quasi un milione e mezzo di decessi, di cui la maggior parte nei Paesi in via di sviluppo.

La situazione in Europa

Secondo i dati del Centro europeo per il controllo delle malattie (Ecdc), nel corso degli ultimi dieci anni, in Europa si è verificata una diminuzione lenta ma progressiva dell'incidenza della Tb e la maggior parte dei Paesi ha una bassa incidenza. Tuttavia, la malattia rimane un rilevante problema di sanità pubblica nella Regione. Nel 2014, nei 53 Paesi membri della Regione europea, si sono verificati 340mila nuovi casi di Tb (il 3,6% dei casi mondiali), di cui l'83% in 18 Paesi "ad alta priorità" tutti ubicati fuori dall'Unione europea (Ue), nella zona centrale e orientale della Regione, che riportano tassi di notifica di Tb nettamente superiori alla media regionale. I casi verificatisi negli Stati membri dell'Ue sono stati 58mila circa (il 17% dei casi totali della Regione).

Le sfide principali per raggiungere l'eliminazione della malattia nella Regione sono l'elevata prevalenza di casi di tubercolosi multiresistente ai farmaci (*multidrug resistant Tb* – Mdr-Tb), soprattutto nei Paesi fuori dall'Ue, e la Tb tra gruppi vulnerabili di popolazione, soprattutto in molti Paesi a bassa incidenza.

Per quanto riguarda la multiresistenza ai farmaci, nel 2014 un quarto dei 480mila casi mondiali di Tb multiresistente si è verificato nella Regione europea. La continua trasmissione della

Mdr-Tb sta rendendo sempre più difficile il trattamento efficace della malattia. Il tasso di successo del trattamento per Mdr-Tb, infatti, rimane basso, come nelle altre Regioni Oms, e meno della metà dei pazienti raggiunge la guarigione.

“Diventa urgente affrontare alla radice le cause dell'insorgenza e della trasmissione della Tb multiresistente, ponendo rimedio alle carenze dei sistemi sanitari nazionali e ai fattori sociali che determinano l'insorgenza della Tb, garantendo la precoce individuazione dei casi e un trattamento adeguato a tutti i pazienti, spiega il **Prof. Giovanni Battista Migliori** del WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS, Tradate, Italia”.

Nei Paesi a bassa incidenza dell'Ue, la sfida maggiore per raggiungere l'eliminazione della Tb è la prevenzione e il controllo dei casi tra le popolazioni vulnerabili, inclusi i senzatetto, i tossicodipendenti, i migranti provenienti da Paesi con un alto numero di casi di tubercolosi, e i detenuti. In queste popolazioni, la tubercolosi è spesso diagnosticata in ritardo, e il trattamento non viene sempre completato.

“I migranti possono portare con se diverse malattie, tra cui anche la tubercolosi, ma probabilmente ne portano molto meno di quanto si possa pensare. Il problema è che l'infezione da *M. tuberculosis* può rimanere dormiente per alcuni periodi e manifestarsi successivamente in alcune situazione di stress, come i viaggi lunghi e difficoltosi dei migranti. Questo fa sì che molti individui partono verso l'Europa senza sapere di essere infetti e

solo una volta arrivati la malattia si manifesta. Questi individui dovrebbero essere sottoposti a screening, sia per quanto riguarda l'infezione, che per quanto riguarda la malattia. Il problema è che queste persone arrivano in migliaia in centri di piccole dimensioni dove non è facile effettuare i test per l'identificazione dell'infezione. Il vero problema è la mancanza di regole europee comuni e di un supporto economico adeguato per affrontare la situazione, spiega Migliori”.

La situazione in Italia

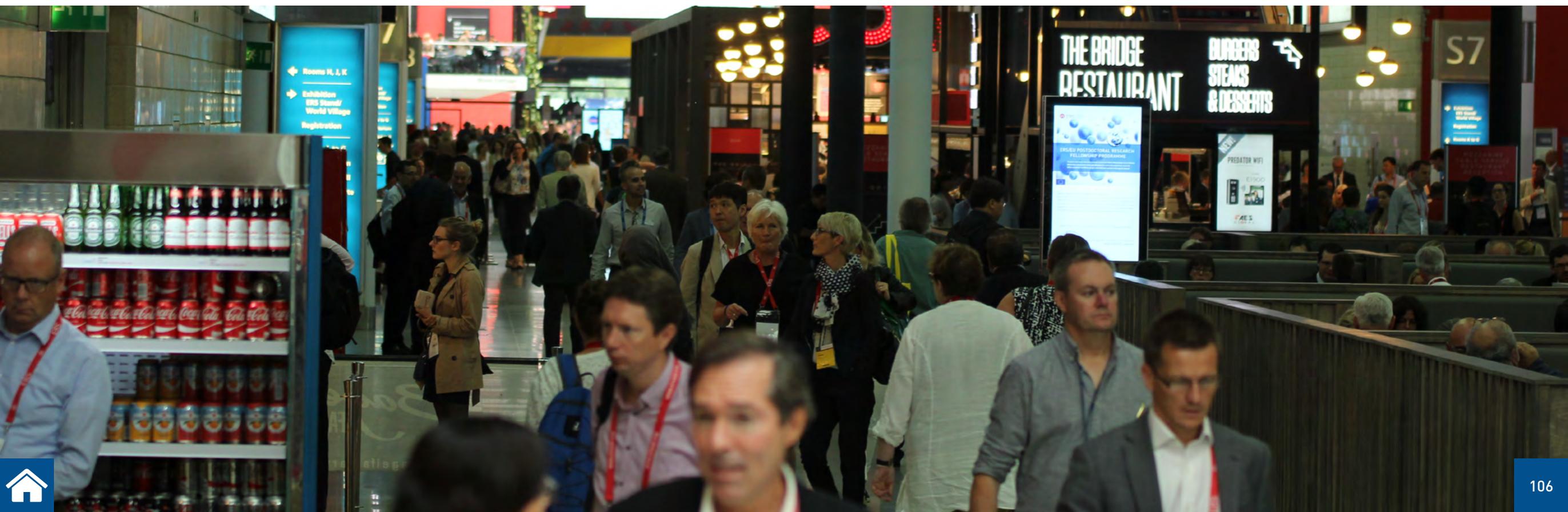
In Italia, nell'ultimo decennio sono stati notificati annualmente, in media, circa 4300 casi di Tb. Nel 2014, sono stati notificati 3689 casi (incidenza 6,1/100.000 abitanti), di cui 2445 (66,3%) in soggetti di nazionalità straniera (dati provvisori, ministero della Salute). La percentuale di casi di Mdr-Tb è stata pari al 3,1%.

Sebbene l'Italia rientri da diversi anni tra i Paesi a bassa incidenza (incidenza <20/100.000), la tubercolosi rappresenta un problema prioritario per la sanità pubblica nazionale. Il documento “Controllo della tubercolosi: obiettivi di salute, standard e indicatori



GUARDA IL VIDEO

2013-2016”, approvato nel dicembre 2012, definisce gli obiettivi prioritari da perseguire nel triennio 2013-2016, tra cui: il miglioramento del sistema di sorveglianza della tubercolosi; la messa in atto delle linee guida nazionali relative alla gestione dei con-



tatti di caso, alla gestione dei casi di Tb in ambito assistenziale e tra i migranti; e l'attivazione di un programma "straordinario" di educazione sanitaria e di formazione degli operatori sanitari.

"Oggi è ancora presto per sapere effettivamente quanti sono i casi di tubercolosi tra i migranti, bisognerà attendere il prossimo anno per avere le notifiche dei singoli Paesi. L'Italia, purtroppo è sempre un po' in ritardo nella notifica dei dati riguardanti le malattie. Per quanto riguarda la situazione dei rifugiati in Italia, abbiamo pubblicato uno studio su European Respiratory Journal, presentato anche all'ERS 2016 da cui emerge che nei vari Paesi europei ci sono delle policy diverse per la gestione dei casi di tubercolosi e le principali attività sono rivolte alla malattia e non all'infezione, afferma Migliori".

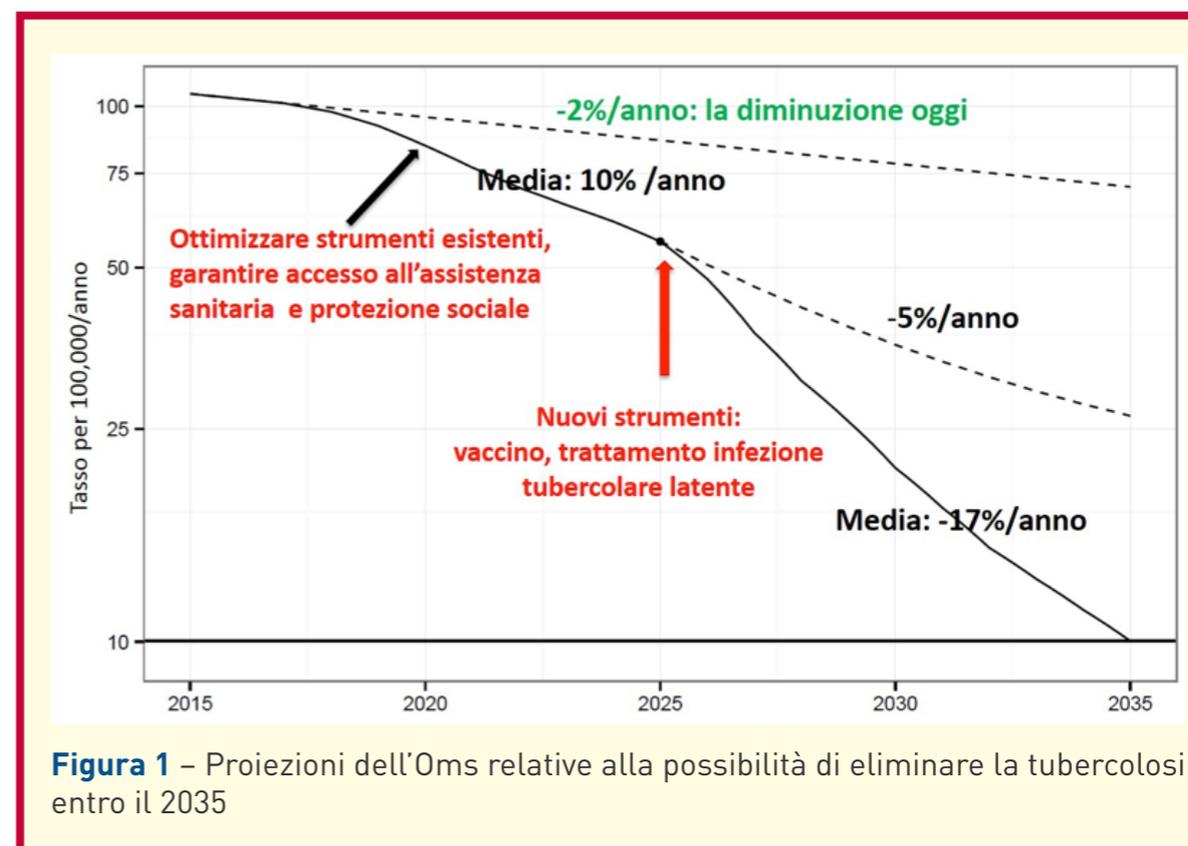
Il nuovo piano di azione dell'Oms

Il 2015 è stato un momento di svolta nella battaglia contro la tubercolosi perché ha segnato il passaggio dai Millennium Development Goals (Mdg) ai Sustainable Development Goals (Sdg) e dalla Stop Tb Strategy alla End Tb Strategy.

Quest'ultima strategia dell'Oms richiama il concetto di eliminazione per i Paesi a bassa incidenza di Tb, introducendo alcuni nuovi concetti. Innanzitutto, in campo diagnostico si spinge verso l'uso di test rapidi per l'identificazione della malattia e tra gli interventi tecnici si nomina, per la prima volta, il concetto di "prevenzione", visto come un risultato da raggiungere previa introduzione di un nuovo vaccino, puntando sia su un migliore controllo dell'infezione a livello ospedaliero e domiciliare, che sulla terapia dell'infezione latente. Inoltre, vengono introdotti i nuovi concetti di protezione sociale, lotta alla povertà, accesso universale e prevenzione dei costi catastrofici per i pazienti affetti da Tb, nell'ambito di un pacchetto di proposte dirette ad un livello superiore a quello strettamente sanitario e viene ulteriormente sottolineata l'importanza della ricerca di nuovi strumenti diagnostici, farmaci e vaccini.

Secondo l'Oms, dal punto di vista epidemiologico il concetto di controllo della Tb si basa prevalentemente sulla diagnosi tempestiva dei casi contagiosi e sul trattamento rapido ed efficace, al fine di interrompere la trasmissione. Tale approccio permetterebbe di ridurre le trasmissioni del 40%, diminuendo di conseguenza anche l'incidenza in un arco temporale di alcuni anni. Ovviamente, alcuni fattori di "disturbo" come la pandemia di HIV, povertà, malnutrizione e scenari bellici presenti in molte aree del pianeta non hanno permesso di ottenere il risultato sperato, benché la strategia abbia comunque salvato 43 milioni di vite umane.

In **figura 1** vediamo cosa sarebbe necessario fare per raggiungere l'eliminazione della TB entro il 2050 (meno di 1 caso per milione) passando attraverso la fase della "pre-eliminazione" prevista entro il 2035 (meno di 10 casi per milione): inizialmente bisogna ottimizzare gli strumenti diagnostici disponibili, aumentando gli investimenti per la ricerca ed il controllo, scommettendo su un nuovo vaccino (atteso per il 2025) e nuovi regimi più corti ed efficaci per trattare la malattia e l'infezione. Il trend



di decremento dell'incidenza, ora attestato globalmente a -2% all'anno, dovrebbe portarsi al -10% per poi scendere al -20%. Nel 2015 l'OMS ha pubblicato un documento guida per questi interventi.

Le nuove linee guida

Recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato le linee guida che riguardano le TPP (treatment product profiles), ovvero le caratteristiche che un regime terapeutico deve avere per poter essere d'interesse per il futuro. Come si legge nel documento, i principi consolidati, derivanti dall'esperienza degli studi clinici sono sempre validi: combinare diversi farmaci attivi per prevenire la selezione di ceppi di *M. tuberculosis* resistenti ai farmaci e assicurare una terapia sufficientemente lunga in grado di sterilizzare i tessuti infetti ed evitare una possibile ripresa metabolica dei bacilli.

Secondo le nuove linee guida, un regime antitubercolosi efficace deve contenere almeno quattro farmaci attivi, di cui due con attività battericida e sterilizzante, in grado di eliminare i bacilli in tutte le sue fasi metaboliche e due in grado di supportare i primi, proteggendo la loro azione ed evitando la selezione di ceppi resistenti. Mentre i farmaci con attività battericida riducono rapidamente i bacilli in attiva replicazione, quelli sterilizzanti li eliminano durante la fase di dormienza o semi-dormienza.

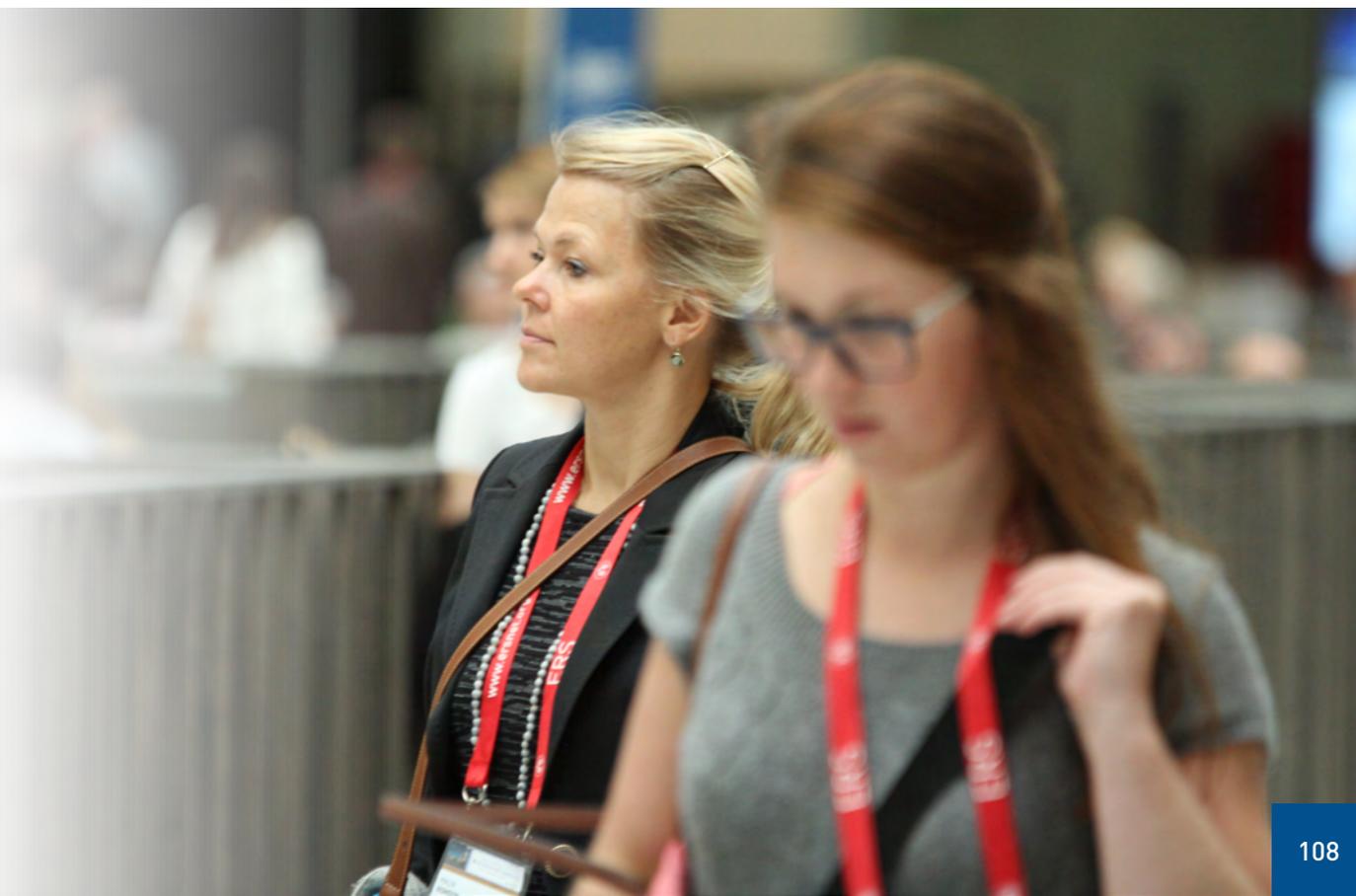
In sostanza, come si legge nel documento, le caratteristiche principali che deve avere un regime terapeutico antitubercolare per poter essere d'interesse per il futuro sono la breve durata, l'efficacia, la non tossicità e il costo ridotto.

Al Congresso ERS 2016 sono state presentate anche le linee guida dell'American Thoracic Society e altre società scientifiche sulla tubercolosi sensibile ai farmaci. Queste linee guida sono state pubblicate anche sull'European Respiratory Journal. Nel documento non vengono riportati grandi cambiamenti rispetto alle linee guida precedenti. In sostanza, vengono confermati i regimi terapeutici esistenti grazie ai risultati di revisioni siste-



GUARDA IL VIDEO

matiche della letteratura, si ribadisce l'importanza di trattare precocemente con regimi antiretrovirali i pazienti con infezione da Hiv, viene confermata l'importanza della terapia direttamente osservata (DOT) e viene enfatizzato il ruolo del monitoraggio



terapeutico del farmaco (TDM) attraverso il quale si misura facilmente il livello dei medicinali nel sangue, permettendo di aggiustarne eventualmente la dose e ridurre gli effetti collaterali associati.

La nuova classificazione dei farmaci

A maggio 2016 l'Oms ha pubblicato una nuova classificazione dei farmaci antitubercolari, i quali sono stati ridistribuiti in gruppi da A a D. I fluorochinoloni sono nel Gruppo A, gli iniettabili di seconda linea nel gruppo B, i farmaci essenziali di seconda linea nel gruppo C e i farmaci complementari nel gruppo D, a sua volta suddiviso nei sottogruppi D1, D2 e D3. Tale nuova classificazione è stata specificamente disegnata per gestire i casi di co-resistenza a rifampicina o di multi-resistenza (MDR).

I nuovi farmaci

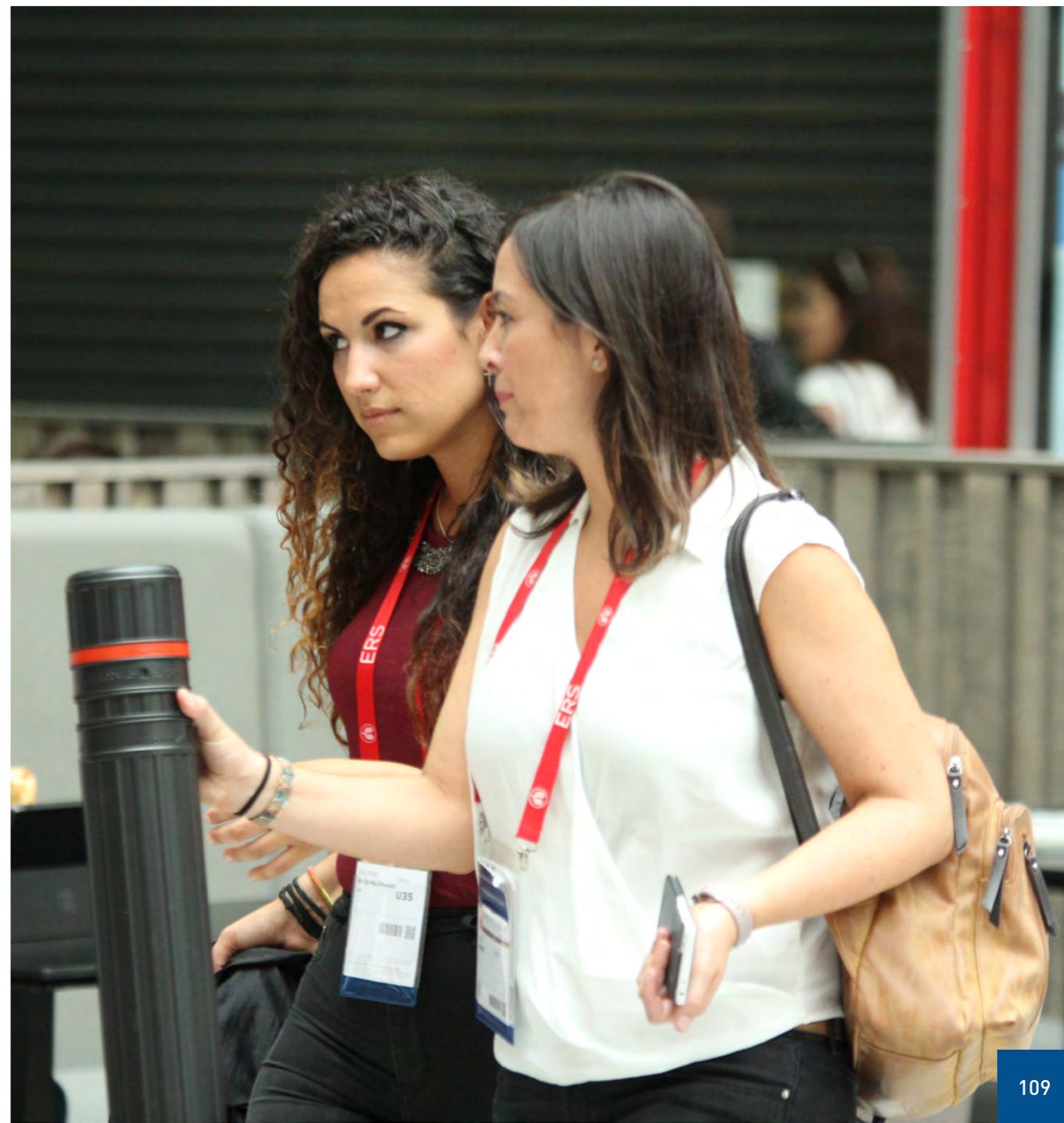
Dopo circa quarant'anni di assenza di nuove terapie, oggi abbiamo a disposizione due nuovi farmaci per il trattamento della tubercolosi multiresistente, delamanid e bedaquilina. Entrambi i trattamenti hanno un'attività battericida e sterilizzante e sono grossomodo in grado di raddoppiare la proporzione di conversione batteriologica e di successo terapeutico finale, se aggiunti al miglior regime di trattamento possibile.

I dati sulla tollerabilità e sulla efficacia dei due farmaci sono in continuo aumento. Recenti studi hanno mostrato come entrambi i medicinali possano essere somministrati per più di 6 mesi, che il delamanid è sicuro nei bambini e che sarebbe possibile un uso combinato in presenza di rigorose misure precauzionali.

Linezolid rientra tra i farmaci antitubercolari essenziali raccomandati dall'OMS per il trattamento della Tb multi-resistente. L'evidenza disponibile sulla efficacia del farmaco è in continuo aumento, spaziando da studi osservazionali a due trials e alcune meta-analisi.

Linezolid, bedaquilina e delamanid potrebbero essere in grado

di cambiare la triste prognosi dei pazienti Tb MDR con ulteriore resistenza ai chinolonici (pre-XDR). Recentemente è inoltre emersa nuova evidenza riguardante i carbapenemici. Questi farmaci, combinati con l'acido clavulanico, sembrano avere una promettente attività ed essere ben tollerati. Secondo recenti studi riguardanti i carbapenemici, questi farmaci, data la loro attività battericida, potrebbero assumere il ruolo di farmaci essenziali.



Vaccini

Da più di 90 anni abbiamo a disposizione un unico vaccino contro la tubercolosi. Si tratta del bacillo di Calmette-Guérin (BCG). Questo vaccino è efficace soltanto nel prevenire la diffusione ematogena nei primi anni di vita, in grado quindi di prevenire forme specifiche di TB infantile e per questo somministrato soprattutto ai bambini nei Paesi ad alta endemia tubercolare. Con l'aumentare dell'età purtroppo la sua protezione diminuisce e negli adulti la sua efficacia è notevolmente ridotta.

Attualmente sono allo studio 15 nuovi candidati vaccini già avviati alla fase 1 o 2 della sperimentazione clinica. Vaccini migliori del BCG, sia per efficacia che per durata della protezione, permetterebbero di salvare milioni di vite, di ridurre notevolmente i costi per il controllo e il trattamento della malattia, e contribuirebbero agli sforzi per eliminarla.

“La grossa svolta ce la aspettiamo dai vaccini che attualmente sono in studio ma la cui ricerca è ancora indietro a causa dei pochi fondi a disposizione. Per accelerare le cose ci vorrebbe un po' più di aiuto, sia strutturale che normativo, conclude Migliori”.

Elisa Spelta

Bibliografia

World Health Organization. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016*

World Health Organization. *Global tuberculosis report 2015*.

Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar, et al. *Towards tuberculosis elimination: an action framework for low incidence countries*. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52.

World Health Organization. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis*. 2016.

Camirero JA, Scardigli A. *Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence*. *Eur Respir J*. 2015;46(4):887-93.

Giovanni Sotgiu, Payam Nahid, Robert Loddenkemper, et al., *The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis*, *European Respiratory Journal* 2016



 **GUARDA IL VIDEO**

VARIE

- Tele monitoraggio dei pazienti con ventilazione meccanica. Da una task force ERS le raccomandazioni 112
- Antibiotici e allergie: se usati precocemente in età pediatrica, il rischio c'è 114
- Pazienti con sindrome delle apnee notturne potenziale pericolo al volante 116
- Enfisema omogeneo, posizionamento valvola endobronchiale a livello polmonare migliora gli outcome 118
- L'inquinamento atmosferico nuoce ai polmoni, conferme da nuovi studi a lungo e breve termine 120
- Novità sulla fibrosi cistica 123
- Altre videointerviste 124

TELE MONITORAGGIO DEI PAZIENTI CON VENTILAZIONE MECCANICA. DA UNA TASK FORCE ERS LE RACCOMANDAZIONI

Il progresso tecnologico ha investito numerosi ambiti del nostro vivere senza dimenticare quello dell'assistenza sanitaria domiciliare. Poter monitorare lo stato di salute dei pazienti che seguono una terapia presso il proprio domicilio è uno degli ambiziosi obiettivi della telemedicina.

“La medicina a distanza deve trovare la giusta collocazione a seconda della tipologia di paziente. Se così non avviene si rischia di incorrere nella mancata appropriatezza” commenta Michele Vitacca Responsabile del Gruppo di Studio AIPO Pneumologia Riabilitativa e Assistenza domiciliare.

L'**Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)** infatti è da sempre attenta alle innovazioni introdotte dal progresso tecnologico in una visione globale che ponga però sempre al centro i bisogni del paziente.

Se ne è parlato durante il Congresso dell'European Respiratory Society, tenutosi nelle scorse settimane a Londra, in seno al quale è stata presentato il frutto di una task force focalizzata sul tele monitoraggio dei pazienti trattati con ventilazione meccanica domiciliare. Il lavoro della task force ha portato all'elaborazione di un documento volto a fornire suggerimenti in materia.

Il report infatti fornisce indicazioni circa i parametri clinici, la trasmissione dei dati, le modalità di gestione del paziente, la strumentazione necessaria e tutte le informazioni che riguardano i sistemi di tele monitoraggio in paesi in cui questi sistemi

sono in uso o come utile direttiva per quei paesi che intendono sviluppare nuovi sistemi di ventilazione meccanica domiciliare promuovendo studi clinici in questo campo.

I membri della task force hanno analizzato la letteratura scientifica pubblicata sull'argomento fra il 2013 e il 2015 utilizzando, nella loro ricerca, le seguenti parole chiave: ventilazione dipendenza, tele monitoraggio, ventilazione meccanica domiciliare, disturbi del sonno, telemedicina respiratoria, tele monitoraggio e fine vita. La ricerca ha portato all'estrapolazione di 2975 articoli di cui solo 150 considerati appropriati all'analisi che si intendeva svolgere.

“È la sintesi del lavoro di una task force costituita da esperti europei nel campo del tele monitoraggio” commenta **Michele Vitacca** Responsabile della Pneumologia Riabilitativa Fondazione S. Maugeri IRCCS Lumezzane Brescia che, insieme al dott. **Nicolino Ambrosino** Direttore Dipartimento Auxilium Vitae, Volterra, ha coordinato il team.

“Attraverso una revisione sistematica della letteratura scientifica pubblicata fra il 2013 e il 2015 e la condivisione delle esperienze maturate nei vari paesi europei abbiamo definito dei suggerimenti/raccomandazioni circa il tele monitoraggio del paziente in ventilazione meccanica.

“Ciò che emerge dall'analisi della letteratura è ancora contraddittorio. Non si può pensare a un utilizzo indiscriminato di questi

sistemi. Come accade in tutte le novità cliniche è necessario una posizione equilibrata che non si lasci ammaliare dai facili entusiasmi ma che nel contempo disdegni atteggiamenti di chiusura verso ciò che nuovo e innovativo” continua Michele Vitacca.

“Il punto è contestualizzare: una stessa tecnologia può essere utile per una tipologia di paziente ma non per un'altra. Occorre inoltre tener conto di un aspetto importante: il confronto con i “Gold standards” diversi a seconda del paese che consideriamo. Una stessa tecnologia potrebbe dare maggiore o minore risultato in funzione di quelle che sono le tradizionali modalità di monitoraggio e follow up.

“Nei paesi dove i sistemi di aiuto e assistenza da parte del personale infermieristico sono ben strutturati l'aggiunta di monitoraggio apporta un vantaggio minore e non è conveniente da un punto di vista economico rispetto ai paesi in cui il monitoraggio domiciliare dei pazienti è meno strutturato” spiega Michele Vitacca. “Inoltre maggiore è la fragilità sociale e clinica, la disabilità e il consumo di risorse sanitarie del paziente, migliori saranno i risultati ottenuti attraverso il tele monitoraggio. Il sistema di tele monitoraggio domiciliare prevede che vi siano degli strumenti di connessione che consentono al paziente di inviare informazioni a un centro che raccoglie i dati e li invia al prescrittore che può essere un ospedale o una struttura che gestisce il paziente.

Solitamente, presso il centro c'è un infermiere, adeguatamente formato che, attraverso l'incrocio delle informazioni cliniche e biologiche, fornisce risposte direttamente al paziente oppure contatta uno specialista o il medico di base.

“L'infermiere, in questo contesto, fa da filtro alle richieste del paziente. Questa figura, chiamata anche Case Manager, ha un ruolo fondamentale nella gestione domiciliare del paziente. Il suo intervento può evitare inutili accessi al pronto soccorso. Può essere pensato come un cancello che regola il bisogno sanitario in tempo reale” spiega Vitacca.

“Il nostro lavoro ha evidenziato, oltre alle differenze riscontrabili nei vari paesi europei, grosse lacune nella conoscenza degli aspetti medico legali relativi all'utilizzo di queste tecnologie, mancano infatti chiari riferimenti legislativi in materia.”

“Altro dato importante riguarda gli scenari clinici nei quali queste tecnologie possono trovare applicazione. La maggiore risposta si può avere nella gestione di pazienti affetti da malattie neuromuscolari disabilitanti come la sclerosi laterale amiotrofica. Altra tipologia di pazienti è rappresentata da coloro che soffrono di problemi respiratori durante il sonno. In questo contesto il tele-monitoraggio può dare un grosso supporto ai fini diagnostici e prescrittivi, nonché in termini di controllo di aderenza alla terapia. Il tele monitoraggio può inoltre essere d'aiuto nelle campagne educazionali volte a promuovere cambiamenti degli stili di vita nei pazienti che soffrono di disturbi nel sonno che siano obesi e/o ipertesi.” Più contraddittori sembrano essere i risultati su patologie come la BPCO e la conseguente insufficienza respiratoria cronica.

“La ricerca ha messo in luce come le nuove opportunità offerte dal progresso tecnologico vadano collocate nel contesto giusto” conclude Michele Vitacca.

Ufficio Stampa AIPO

ANTIBIOTICI E ALLERGIE: SE USATI PRECOCEMENTE IN ETÀ PEDIATRICA, IL RISCHIO C'È

Il tasso di febbre da fieno ed eczema è maggiore nella popolazione pediatrica esposta agli antibiotici nei primi 2 anni di vita rispetto alla popolazione pediatrica non trattata.

Queste le conclusioni di una rassegna sistematica della letteratura, corredata di metanalisi dei dati, presentata a Londra in occasione dell'ultimo congresso ERS.

Razionale dello studio

Studi già presenti in letteratura avevano già suggerito come l'esposizione in età precoce agli antibiotici fosse associata con un incremento di sviluppo, successivo nel tempo, di allergie.

La presenza di dati ridotti e contrastanti ha sollecitato la messa a punto di una rassegna sistematica della letteratura, volta ad individuare, sui principali database bibliografici biomedici, gli studi osservazionali pubblicati sull'argomento tra il 1966 e il 2015.

Nello specifico, sono stati inclusi, per la successiva metanalisi dei dati, quegli studi che avevano valutato l'associazione tra il consumo di antibiotici nel corso dei primi 2 anni di vita con il rischio successivo nel tempo di eczema o di febbre da fieno.

La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 21 studi condotti in 394.517 bambini affetti da febbre da fieno, 22 studi condotti in 229.080 bambini con eczema e 12 studi condotti

in 64,638 bambini affetti, contemporaneamente, sia da febbre da fieno che da eczema.

Su questi studi è stata la successiva metanalisi dei dati.

Risultati dello studio

Nel complesso, l'esposizione precoce agli antibiotici è risultata effettivamente associata sia ad un incremento del rischio di eczema che di febbre da fieno.

Nello specifico, i ricercatori hanno documentato un incremento del rischio di eczema compreso tra il 15% e il 41%, e un incremento del rischio di febbre da fieno compreso tra il 14% e il 56%, a seconda del tipo di studio analizzato.

In particolare, gli odd ratio più elevati di eczema e di febbre da fieno sono stati documentati negli studio cross-sectional (**Tabella 1**).

Tabella 1. Odds Ratio per Condizione e tipologia di studio

Tipologia Studio	Febbre da fieno	Eczema
Coorte	1,18	1,24
Caso-controllo	1,14	1,15
Cross-sectional	1.56	1,41

Ciò detto, non sono state documentate differenze statisticamente significative tra le diverse tipologie di studio considerate per

la metanalisi, come pure tra l'età pediatrica di esposizione agli antibiotici e la diagnosi di allergia.

L'associazione tra esposizione precoce agli antibiotici e lo sviluppo successivo di eczema o di febbre da fieno è risultata più forte nei bambini trattati con due o più cicli di antibiotico-terapia che in quelli sottoposti ad un solo ciclo di trattamento.

Non è stato possibile fare inferenze, invece, tra lo sviluppo di una delle due condizioni allergiche e la tipologia di antibiotico utilizzata.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, gli autori della metanalisi hanno affermato che, quanto osservato, potrebbe essere spiegato con l'effetto immunomodulatorio degli antibiotici.

“Si ritiene – spiegano gli autori – che il microbiota intestinale giochi un ruolo importante nello sviluppo del sistema immuni-

tario sin dai primi anni di vita e che la riduzione della diversità microbica, mediante esposizione agli antibiotici nella primissima infanzia conduca allo sviluppo di alterazioni della risposta immunitaria Th1 e Th2, con conseguente incremento del rischio di allergie e di disordini immuno-mediati”.

Non si può escludere, tuttavia, un ruolo dell'esposizione all'infezione, piuttosto che al trattamento, come *primum movens* patogenetico in grado di giustificare i risultati ottenuti.

“La metanalisi – continuano i ricercatori – ha documentato anche un incremento del rischio di allergia alimentare a seguito dell'esposizione precoce agli antibiotici. Tuttavia, la presenza di soli tre studi a riguardo ci ha fatto desistere dall'includere i risultati”.

Bibliografia

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2016: Abstract P3639. Presented September 6, 2016.



PAZIENTI CON SINDROME DELLE APNEE NOTTURNE POTENZIALE PERICOLO AL VOLANTE

Le persone che soffrono di sindrome delle apnee ostruttive notturne (note anche come OSAS, acronimo del termine inglese Obstructive Sleep Apnea Syndrome) rappresentano un potenziale pericolo alla guida e corrono più rischi di fare un incidente d'auto rispetto a chi non ne soffre. Lo evidenzia uno studio in cui si è fatto uso di un simulatore di guida, presentato al convegno annuale della European Respiratory Society (ERS) a Londra.

“Alcuni pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive notturne hanno un rischio più alto di essere coinvolti in incidenti stradali, ma su questo tema non c'è uniformità nei consigli dati dai medici a questi pazienti” spiega il primo autore dello studio Akshay Dwarakanath, del St. James' University Hospital di Leeds, nel comunicato stampa diffuso dall'ERS.

Nel loro studio, Dwarakanath e i colleghi hanno misurato la deviazione standard dalla posizione laterale (SDLP), in altre parole l'oscillazione della traiettoria a serpentina, in un simulatore di guida (il simulatore MiniUoLDS), per tentare di identificare potenziali rischi e creare un modello da utilizzare in casi futuri.

I ricercatori hanno raccolto vari dati dai pazienti, tra cui il punteggio dell'Epworth Sleepiness Scale (ESS), un questionario validato ampiamente usato nel campo della medicina del sonno per valutare la sonnolenza diurna soggettiva, e anche il loro indice di desaturazione (ODI), una misura della gravità delle loro apnee notturne.

Complessivamente, 129 pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne non trattati (età media: 53 anni; ESS pari a

14; ODI pari a 41; BMI pari a 36; in possesso della patente di guida da 31 anni) e 79 controlli (età media 56 anni; ESS pari a 4; BMI pari a 28; in possesso della patente di guida da 34 anni) hanno completato un questionario sulla guida prima di utilizzare il simulatore MiniUoLDS. I controlli hanno effettuato la prova con il simulatore di guida una volta, mentre i pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne lo hanno utilizzato in due occasioni diverse. L'esito della prova con il simulatore di guida era basato su criteri predefiniti, con tre risultati possibili: superata, intermedia e non superata.

Rispetto ai controlli, i pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne hanno riportato più episodi di 'nodding', cioè di 'testa cascante', l'inizio del colpo di sonno, hanno mostrato di avere maggiori probabilità di avere sonnolenza durante la guida e hanno totalizzato minori probabilità di passare la prova al simulatore di guida (31% contro 53%) e maggiori probabilità di non riuscirci (20% contro 0%).

Fra i controlli, il 53% ha passato la prova, il 47% ha ottenuto un risultato intermedio e nessuno non l'ha passata, mentre nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne le percentuali corrispondenti sono risultate del 31%, 49% e 20%. L'oscillazione della traiettoria a serpentina è risultata significativamente maggiore in coloro che non hanno superato la prova nel simulatore di guida..

“Un'oscillazione maggiore della traiettoria a serpentina è un indicatore di scarsa performance alla guida ed è significativamente peggiore nei pazienti con sindrome delle apnee ostrutti-

ve notturne che non passano la prova al simulatore rispetto ai controlli” scrivono Dwarakanath e i colleghi nelle conclusioni.

“Il confronto con i controlli può essere utile per avvertire i pazienti se sono a maggior rischio di incidente. La definizione di un range di normalità basato su una combinazione di eventi in tempo reale, le prestazioni ottenute al simulatore di guida e gli outcome rappresenta uno strumento promettente e un passo avanti verso lo sviluppo di un test oggettivo per la valutazione dei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne a rischio” aggiungono i ricercatori.

Nel comunicato, gli autori aggiungono che in media i pazienti con sindrome delle apnee ostruttive notturne non trattati sono a rischio di incidenti stradali 2-6 volte più alto rispetto ai controlli. “Abbiamo anche dimostrato che questi pazienti hanno più probabilità di avere sonnolenza e inizi di colpi di sonno al volante rispetto ai controlli, ma al momento non ci sono strumenti validati per valutare questo aspetto” spiega nel comunicato un altro degli autori, Mark Elliott, anch’egli del St. James’ University Hospital di Leeds.

Dato che il 2-4% della popolazione generale soffre di sindrome delle apnee ostruttive notturne, riferiscono gli autori, è di vitale importanza che vi siano test oggettivi per garantire la sicurezza delle persone che guidano e di tutti coloro che frequentano le strade.

Infatti, sottolinea Elliott, gli attuali criteri di sicurezza per i pazienti e gli operatori sanitari stabiliti dalla Driver and Vehicle Licensing Agency (DVLA) del Regno Unito, l’equivalente della nostra motorizzazione, “sono arbitrari, poco basati sulle evidenze ed è anche possibile che consiglino di evitare la guida a molte persone che in realtà potrebbero guidare in sicurezza, il che ha possibili implicazioni importanti per la società e l’economia”.

Per esempio, prosegue il professore, “la sindrome delle apnee ostruttive notturne è più comune nelle persone in sovrappeso e, molti camionisti lo sono. Se si impedisce loro di guidare inutilmente, questo può avere implicazioni molto rilevanti per loro e i loro datori di lavoro”.

“C’è anche la possibilità che il problema finisca per essere sottovalutato in assenza di strumenti adeguati di valutazione, il che va ad aggiungersi alla notevole variabilità dei consigli dati dai medici. Poter disporre di un test oggettivo sarebbe davvero un vantaggio” conclude Elliott.

Bibliografia

A. Dwarakanath, et al. *Establishing a normal range model using real time events, driving simulator (MiniUoLDS) outcome and performance based on standard deviation of lane position (SDLP) in untreated OSAS patients and controls. ERS 2016; abstract OA4793.*



ENFISEMA OMOGENEO, POSIZIONAMENTO VALVOLA ENDOBRONCHIALE A LIVELLO POLMONARE MIGLIORA GLI OUTCOME

Stando ai risultati di IMPACT, uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso ERS e contemporaneamente pubblicato sull'**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, il posizionamento di una valvola endobronchiale a livello polmonare in pazienti con enfisema omogeneo (condizione che si caratterizza per l'omogenea distribuzione delle alterazioni anatomiche in entrambi i polmoni) potrebbe portare a miglioramenti clinicamente significativi della funzione polmonare, della tolleranza all'esercizio e della qualità della vita (QoL).

Tali risultati suffragano l'impiego di questa pratica chirurgica meno invasiva della chirurgia riduttiva del volume polmonare in un'ampia popolazione di pazienti con enfisema.

L'enfisema è una malattia polmonare progressiva che provoca dispnea dovuta alla perdita di efficienza degli scambi gassosi alveolari, legata a sua volta a una sovradistensione degli alveoli. Attualmente, l'enfisema è considerato parte dello spettro di disturbi che ricadono sotto l'ombrello della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Tra le varie opzioni di trattamento disponibili vi è la riduzione endoscopica del volume polmonare, mediante il posizionamento, tramite broncoscopio, di valvole endobronchiali nella parte malata dei polmoni. Tali valvole sono inserite per svuotare l'aria da una parte del polmone dilatato per migliorare la funzione della parte sana del polmone. Ciò comporta non solo il miglio-

ramento della respirazione ma anche della capacità di resistenza del pazienti, con ricadute positive sulla QoL.

Fino ad ora, le valvole endobronchiali erano state utilizzate con successo nei pazienti con enfisema severo eterogeneo, allo scopo di migliorare la fisiologia polmonare.

La limitata disponibilità di dati sull'impiego di questa tecnica nei pazienti con enfisema omogeneo ha sollecitato la messa a punto del trial IMPACT, in primo studio prospettico, multicentrico e randomizzato ad avere specificatamente esaminato l'impatto di questa tecnica in questo specifico set di pazienti.

I partecipanti al trial – residenti in Austria, Germania e Paesi Bassi – non erano sottoposti del tutto o lo erano in minima parte a ventilazione collaterale. Inoltre sono state utilizzate tecniche di imaging per identificare il lobo bersaglio con la maggiore distruzione legata ad enfisema e il punteggio più basso di perfusione.

Nel trial, 43 pazienti sono stati allocati ad intervento di posizionamento di valvole endobronchiali sperimentali Zephyr (Pulmonx) mentre 50 pazienti del gruppo di controllo sono stati sottoposti a trattamento medico standard.

A 3 mesi dall'intervento, il posizionamento di valvole endobronchiali in pazienti selezionati con enfisema omogeneo e senza

ventilazione collaterale hanno sperimentato miglioramenti significativi della funzione polmonare, della tolleranza all'esercizio e della QoL.

Nello specifico, la variazione di FEV_D documentata rispetto alle condizioni iniziali (outcome primario dello studio) è risultata migliore nel gruppo sottoposto a terapia chirurgica mininvasiva rispetto al gruppo di controllo (+13.7% vs -3.2%; P = 0,0002).

Per quanto riguarda, inoltre, gli outcome secondari, è stata documentata una differenza di 9,6 punti tra i 2 gruppi del St. George's Respiratory Questionnaire score (p<0,001), una differenza di 40 metri percorsi al test di tolleranza allo sforzo della deambulazione (6MWD) (p=0,002), nonché una differenza tra gruppi di FEV₁ pari a 120 mL (P < 0,0001).

Per quanto riguarda la safety, il numero di SAE legati alla funzione respiratoria è risultato maggiore nel gruppo sottoposto a posizionamento di valvole endobronchiali rispetto al gruppo di controllo (44,2% vs 12%; p<0,001).

Tale dato, secondo i ricercatori, sarebbe da ascrivere all'incremento di casi di pneumotorace nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia chirurgica mininvasiva (12 vs 0; p<0,001).

In conclusione, i risultati dello studio IMPACT si aggiungono alle evidenze che suggeriscono un possibile ruolo della valvole endobronchiali nei pazienti nei quali si esclude il flusso collaterale. IMPACT -affermano i ricercatori - ha dimostrato che ora è più semplice selezionare il paziente giusto per il trattamento con valvole endobronchiali”.

I miglioramenti osservati degli outcome considerati sono risultati meno significativi nei pazienti con enfisema omogeneo (studio IMPACT) che non in quelli con enfisema eterogeneo; tuttavia “...in ragione delle limitate opzioni di trattamento nei pazienti con enfisema omogeneo, la terapia valvolare dovrebbe essere considerata anche in questa popolazione – affermano i ricercatori”.

“È necessario ora – aggiungono – focalizzarsi nei prossimi studi sui pazienti con iperinflazione e assenza di ventilazione collaterale, piuttosto che sull'omogeneità o la disomogeneità dell'enfisema”.

Bibliografia

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2016: Abstract OA 470. Presented September 4, 2016.



L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO NUOCE AI POLMONI, CONFERME DA NUOVI STUDI A LUNGO E BREVE TERMINE

Non potevano mancare, tra tanti i lavori presentati al recente congresso della European Respiratory Society (ERS), nuovi studi sugli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico sulla salute dei polmoni, sia a breve sia a lungo termine. Tanto più che il congresso coincide quest'anno con il sessantesimo anniversario del British Clean Air Act, un insieme di misure varate dal parlamento inglese nel 1956 per ridurre l'inquinamento atmosferico.

Studi a lungo termine

Una nuova ricerca, la prima a valutare l'impatto a lungo termine dell'esposizione durante l'infanzia, mostra che l'esposizione all'inquinamento legato alla combustione del carbone avvenuta 60 anni fa sì che le persone esposte allora siano ancora oggi a maggior rischio di decesso.

Lo studio, che è stato presentato come parte della campagna 2016/2017 Healthy Lungs for Life, esamina l'impatto dell'inquinamento derivante dall'uso domestico del carbone (quello che gli anglosassoni chiamano 'black smoke') e dalle emissioni di biossido di zolfo (SO₂), e mostra che fra coloro che erano bambini negli anni '50, quelli che vivevano nelle zone più inquinate hanno oggi quasi il doppio delle probabilità di morire per una condizione respiratoria rispetto a quelli che vivevano in aree dove l'inquinamento atmosferico era inferiore.

Dopo aver tenuto conto delle differenze socio-economiche, la mortalità dovuta a malattie respiratorie è risultata oltre due



Prof. Gennaro D'Amato

Inquinamento atmosferico e patologie respiratorie ostruttive

GUARDA IL VIDEO

volte più elevata nelle aree urbane caratterizzate da un utilizzo maggiore di carbone (0,7 tonnellate per acro o più), tra cui Manchester, Middlesbrough e Nottingham, rispetto a quelle dove l'impiego di questo combustibile fossile era più limitato (meno di 0,2 tonnellate per acro), come Bath, Canterbury e Exeter.

A questi risultati fanno eco quelli di un secondo studio longitudinale presentati al congresso da un team dell'Imperial College di Londra, che mostra un impatto a lungo termine simile dell'esposizione a una serie di inquinanti ('black smoke', SO₂ e il PM₁₀) sulla mortalità respiratoria, tenendo anche conto delle migrazioni e dei cambiamenti dell'esposizione all'inquinamento atmosferico nel corso del tempo.

Lo studio, che ha analizzato i dati di 368.000 persone provenienti da Inghilterra e Galles seguite per 38 anni, mostra che l'esposizione al 'black smoke' avvenuta nel 1971 era associata a un aumento del rischio 5% della mortalità respiratoria nel periodo 2002-2009, percentuale che saliva all'8% nel caso della BPCO. I dati evidenziano l'impatto dell'inquinamento atmosferico su malattie come la BPCO, che oggi è al quinto posto tra le cause di morte nel Regno Unito.

Anche se il Clean Air Act ha portato ad una riduzione delle emissioni legate alla combustione del carbone e di SO₂, soprattutto grazie a un maggior uso di combustibili più puliti, i livelli di ossidi di azoto e di polveri sottili (come il PM₁₀) legati all'inquinamento dovuto a trasporti sono aumentati e sono diventati le fonti dominanti di inquinamento atmosferico nelle aree urbane.

L'ERS ha utilizzato il proprio congresso anche per aumentare la sensibilità su questo tema e invocare ulteriori studi per valutare come i vari tipi di inquinamento atmosferico influenzino la salute nel corso della vita di un individuo.

Effetti anche a breve termine

Sul palcoscenico dell'ERS è stato presentato anche un lavoro che permette di comprendere meglio gli effetti a breve termine dell'inquinamento outdoor. Infatti, un terzo studio presentato al congresso da un team del Flemish Institute for Technological Research (VITO) ha confrontato i risultati del monitoraggio della qualità dell'aria con i risultati dei test di funzionalità polmonare ripetuti annualmente per 4 anni in una coorte di 2449 soggetti adulti sani. I risultati mostrano che una maggiore esposizione agli inquinanti il giorno dei test di funzionalità polmonare e il giorno prima può portare a una riduzione diretta e immediata della funzionalità polmonare.



 **GUARDA IL VIDEO**



Stando a questi risultati, vi è una riduzione media della funzionalità polmonare dello 0,5% per ogni aumento di 10 mcg/m³ del PM10 e una riduzione dello 0,2% per ogni aumento di 1 mcg/m³ del biossido di azoto (NO₂). Il potenziale impatto di questi inquinanti potrebbe essere considerevole, dati che i loro livelli vanno da 5 a 130 mcg/m³ per il PM10 e da 5 a 65 mcg/m³ per l'NO₂.

Anche se si stanno facendo maggiori sforzi per aumentare la consapevolezza dei rischi dell'inquinamento dell'aria nei gruppi a rischio, lo studio mostra che l'inquinamento atmosferico ha un chiaro impatto anche sugli individui sani.

Commentando questo studio, Stephen Holgate, dell'Università di Southampton, ha sottolineato come le quantità di carbone utilizzate nel Regno Unito nel 20° secolo abbiano conseguenze pesanti ancora oggi. "Non solo questi risultati hanno implicazioni importanti per paesi come Cina e India, che ancora dipendono fortemente dal carbone, ma dovrebbero suonare come un campanello d'allarme per il nostro governo e spingerlo a prendere più sul serio l'inquinamento atmosferico proveniente dalle varie fonti. Abbiamo una bomba ad orologeria nelle nostre mani" ha ammonito il professore.

Jørgen Vestbo, presidente dell'ERS e professore di pneumologia presso l'Università di Manchester, ha dichiarato che "se c'è un chiaro messaggio emergente da questa ricerca è che l'aria che respiriamo – ieri, oggi, domani – conta. Anche se non possiamo cambiare l'esposizione avvenuta in passato, possiamo agire ora per ridurre i livelli di inquinamento e migliorare la nostra salute in futuro. Ognuno deve saperlo e sapere quale danno può causare l'inquinamento".

NOVITÀ SULLA FIBROSI CISTICA



 **GUARDA IL VIDEO**

 **GUARDA IL VIDEO**

Più
respiro,
più
vita.

ALTRE VIDEOINTERVISTE



Prof. Paolo Pelosi

Sindrome da distress respiratorio acuto,
dalla prevenzione al trattamento precoce



Prof.ssa Federica Meloni

Rigetto cronico dei trapianti di polmone,
novità e conferme sul trattamento dal congresso ERS 2016

 **GUARDA IL VIDEO**

 **GUARDA IL VIDEO**



KCEL
NDON

s Partner

ts for
enges

Road Freight
Systems & Technology
Events Logistics

WIE
T



See you in Milan



EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2017

MILAN Italy, 9-13 september





Roche. A fianco del coraggio.

Il coraggio dei malati.

Roche è a fianco del coraggio dei pazienti, che amano la vita, una buona vita, che trovano ogni giorno la forza e la speranza.

Il coraggio delle loro famiglie ed amici.

Roche è a fianco del coraggio delle famiglie e degli amici dei malati, capaci ogni giorno di dare sostegno e fiducia.

Il coraggio dei ricercatori.

Roche è a fianco del coraggio e della dedizione dei ricercatori, che danno ogni giorno prova di creatività e tenacia incessante, per lunghi periodi di lavoro.

Roche è fortemente impegnata in oncologia, ematologia, neuroscienze, immunologia e malattie rare.

Roche ha annunciato l'assegnazione di 800mila euro a 8 progetti di ricerca italiani.



FONDAZIONE PER LA COMUNICAZIONE SOCIALE

Roche è al fianco della Fondazione

Pubblicità Progresso

nel supportare la campagna

"Sostenibilità. Sobrietà. Solidarietà."



Making the *impossible*, possible

In AstraZeneca we believe in **What Science Can Do**

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 2016



Nicola Casella



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro - *Coordinamento editoriale*

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

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

