

PNEUMOLOGIA

ERS 2024

Vienna, 7-11 settembre 2024

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



146 PAGINE
15 VIDEO
33 ARTICOLI

Introduzione

Abbiamo il piacere di presentarvi il **Quaderno speciale di PharmaStar** dedicato ad **ERS 2024**, che quest'anno ha tenuto i suoi lavori a Vienna, in Austria.

Si tratta di un **PDF multimediale di 146 pagine, con 15 interviste** ad esperti italiani che descrivono e commentano i risultati degli studi più rilevanti.

Gli articoli sono in tutto 33 e coprono le maggiori novità emerse dal congresso.

Il tema del Congresso ERS del 2024 è stato il seguente: **“Humans and machines: getting the balance right”** e dal programma sono emerse diverse sessioni e opportunità di approfondimento nell'ambito di questo tema.

Oltre ad avere reso conto di alcuni studi che sono ricorsi all'intelligenza artificiale a supporto della diagnosi e della prognosi di alcune malattie respiratorie, abbiamo riassunto anche quanto emerso in una sessione specificatamente dedicata alla discussione delle potenzialità offerte dai sistemi avanzati di AI nella trasformazione delle cure in medicina respiratoria.

Abbiamo riassunto quanto emerso durante la sessione in lingua italiana del congresso, nel corso della quale l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri/Italian Thoracic Society (**AIPO-ITS**) e la Società Italiana di Pneumologia//Italian Respiratory Society (**SIP-IRS**) hanno presentato il **Libro Bianco della Pneumologia 2025**. Questo documento, concepito come uno strumento operativo e divulgativo per gli pneumologi italiani, rappresenta una guida fondamentale per migliorare l'interazio-

ne tra i professionisti del settore e le Istituzioni sanitarie, oltre che con gli altri stakeholder coinvolti nella salute pubblica.

Sul fronte delle **Raccomandazioni**, abbiamo dato conto dei nuovi update delle raccomandazioni ERS relativi alla gestione delle malattie respiratorie gravi negli adulti, che includono raccomandazioni per il trattamento sintomatico delle malattie respiratorie avanzate, nonché delle raccomandazioni sulla diagnosi e la gestione della La proteinosi alveolare polmonare (PAP), una sindrome rara causata da diverse patologie distinte che portano a dispnea progressiva, ipossiemia, rischio di insufficienza respiratoria e morte precoce a causa dell'accumulo di materiale proteico nei polmoni.

Molto nutrito il numero di **studi** presentati relativamente all'**asma** e alla **Bpco**, con la presenza di nuove analisi post-hoc di studi registrativi e di studi di real life sull'impiego dei farmaci biologici nell'asma e dei primi studi (e, in alcuni casi, delle prime analisi post-hoc) sull'impiego di alcuni farmaci biologici (e non solo) nella Bpco.

Anche quest'anno è stato molto presente il tema della **remissione dell'asma**, affrontato con alcune analisi specifiche che suffragano l'efficacia dei farmaci biologici nel raggiungimento di questo nuovo target terapeutico in ragione delle loro proprietà “disease-modifying”.

Abbiamo reso conto, inoltre, di alcuni **studi promettenti** sulle **fibrosi polmonari**, sulle **bronchiectasie** e di un **nuovo algoritmo di trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare**.

Quanto appena illustrato rappresenta, ovviamente, solo una

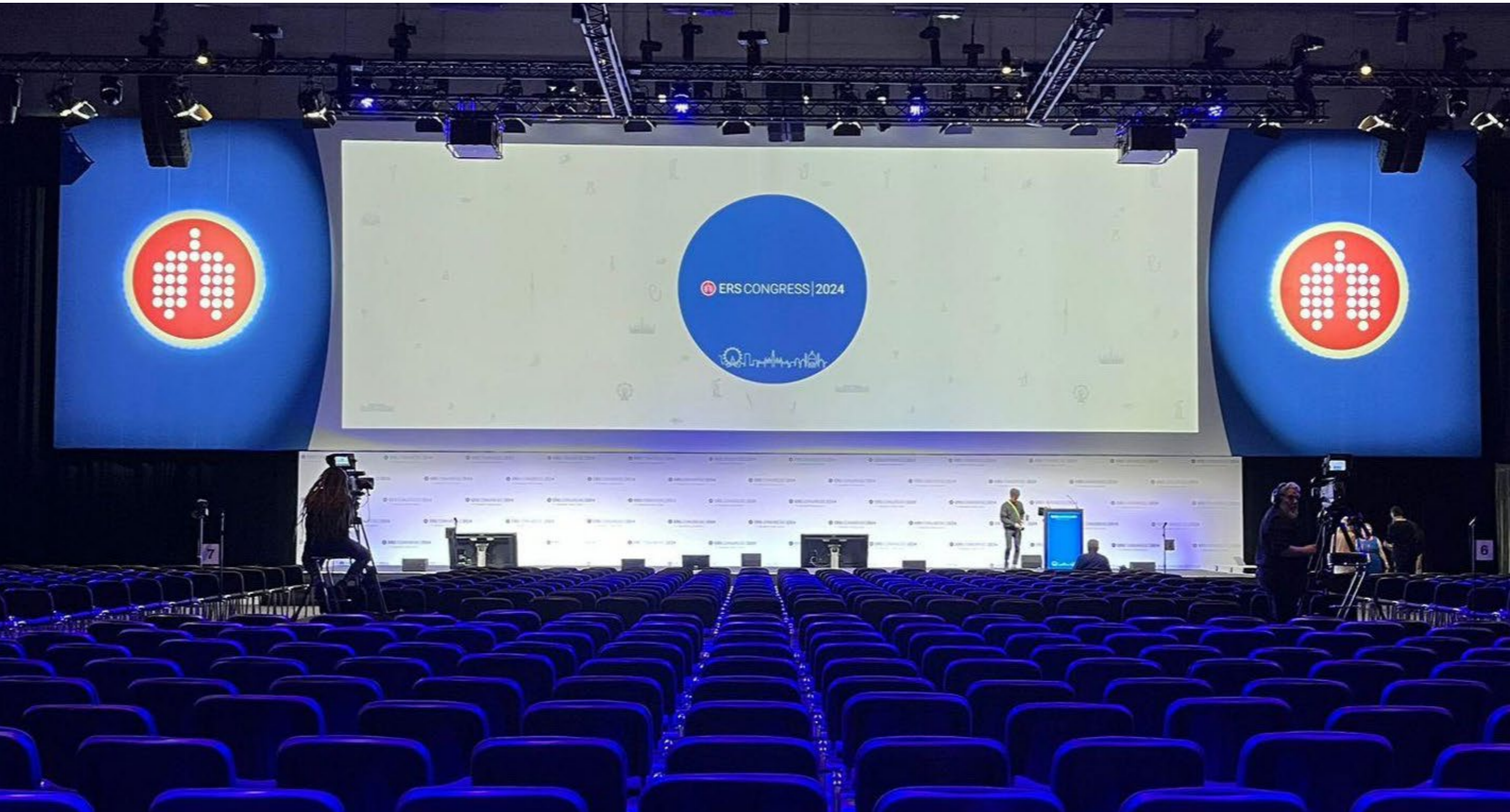
parte della mole di argomenti e comunicazioni presentate al congresso e oggetto delle numerose interviste realizzate in occasione dell'evento.

L'auspicio è di essere riusciti, almeno in parte, a dare un'idea

sulle linee di ricerca e sui progressi della clinica che sembrano non arrestarsi in questa disciplina.

Buona lettura e buona visione!

Nicola Casella



INDICE SEZIONI

SESSIONE ITALIANA

1 Articolo

ERS

3 Articoli

ASMA

9 Articoli

BPCO

9 Articoli

BRONCHIEC- TASIE

2 Articoli

FIBROSI POLMONARE

1 Articolo

VARIE

8 Articoli



SESSIONE ITALIANA

Il Libro Bianco della Pneumologia:
un Vademecum per il futuro della salute respiratoria italiana



Il Libro Bianco della Pneumologia: un Vademecum per il futuro della salute respiratoria italiana

Durante il Congresso annuale della European Respiratory Society (ERS) di Vienna, che ha riunito i massimi esperti mondiali della pneumologia, l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri/Italian Thoracic Society (AIPO-ITS) e la Società Italiana di Pneumologia//Italian Respiratory Society (SIP-IRS) hanno presentato il **Libro Bianco della Pneumologia 2025**.

Questo documento, concepito come uno strumento operativo e divulgativo per gli pneumologi italiani, rappresenta una guida fondamentale per migliorare l'interazione tra i professionisti del settore e le Istituzioni sanitarie, oltre che con gli altri stakeholder coinvolti nella salute pubblica.

Un progetto di ampio respiro

Il *Libro Bianco* è strutturato come un manuale di riferimento per tutti i professionisti sanitari impegnati nella cura delle patologie respiratorie. Questo documento è stato presentato ufficialmente durante un incontro dedicato intitolato «The Commitment of Italian Pneumology: the Italian White Lung Book», un evento che ha sottolineato l'importanza della cooperazione tra gli specialisti italiani del settore e le istituzioni sanitarie.

Il presidente di SIP-IRS, **Fabiano Di Marco**, ha spiegato: «Il *Libro Bianco* è strutturalmente come un libro, anche se sappiamo che il formato sarà soprattutto digitale. Tratta tutti gli ambiti respiratori, tutte le patologie respiratorie e l'approc-

cio diagnostico, con un focus particolare sui fattori di rischio come il fumo e l'inquinamento atmosferico». Questa pubblicazione ricalca, in parte, il modello già utilizzato dalla Società Europea di Pneumologia, con un approccio però più pratico e orientato alle esigenze del sistema sanitario italiano.

Claudio Micheletto, presidente di AIPO-ITS, ha precisato: «Il *Libro Bianco* vuole fare il punto della situazione riguardo l'epidemiologia delle malattie respiratorie in Italia e offrire una valutazione critica del nostro sistema sanitario. In ogni capitolo



Prof. Fabiano Di Marco, Dott. Claudio Micheletto

Libro Bianco della Pneumologia,
un Vademecum per il futuro della salute respiratoria italiana

 **GUARDA IL VIDEO**

proponiamo soluzioni realistiche per migliorare l'assistenza, tenendo conto delle attuali risorse e delle sfide del Sistema Sanitario Nazionale”.

“Si rivolge soprattutto ai sanitari che vogliono iniziare o migliorare un'attività,” ha aggiunto Di Marco. “Ad esempio, vuoi aprire una pneumologia interventistica? Vuoi iniziare a fare broncoscopie o attivare un laboratorio di fisiopatologia respiratoria? Il *Libro Bianco* sintetizza tutte queste informazioni: dalle normative ai rimborsi, dagli strumenti necessari ai requisiti tecnici.” In questo modo, il *Libro Bianco* diventa una risorsa preziosa per facilitare l'accesso alle informazioni e semplificare la gestione delle attività pneumologiche.

Contenuti del Libro Bianco

Il *Libro Bianco* si articola in nove capitoli, ognuno dei quali affronta aspetti fondamentali della salute respiratoria. Tra i temi principali:

- Malattie dell'apparato respiratorio: un focus su asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi cistica, cancro del polmone e altre patologie respiratorie;
- Fattori di rischio, tra cui il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico e indoor, i fattori occupazionali e la suscettibilità genetica;
- Assistenza respiratoria: riabilitazione respiratoria, uso degli inalatori, tecniche diagnostiche e terapie innovative;
- Il trapianto polmonare e la medicina di genere: temi di grande attualità che trovano ampio spazio.

Obiettivi e prospettive

Il *Libro Bianco* è stato realizzato con il patrocinio del Ministero della Salute, AGENAS, FISM, FADOI e Associazioni di pazienti, e la sua promozione avverrà tramite una campagna multicanale che includerà newsletter, campagne social e promozione digita-

le tramite Google Advertising. Il target è cui si rivolge comprende le Istituzioni (Ministero della Salute, Regioni), gli specialisti in malattie dell'apparato respiratorio, le Università – Scuole di Specialità, ASST – Direzioni Sanitarie, ATS, ASL, e organi di stampa. L'evento istituzionale di lancio è previsto per febbraio o marzo 2025 a Roma, e sarà presentato, in forma di conferenza stampa ad autorità, giornalisti e referenti delle aziende sponsor.

Secondo Micheletto, “questa iniziativa rappresenta una sfida, ma anche un'opportunità per dimostrare che i pneumologi italiani sono pronti a proporre soluzioni operative, soprattutto in un sistema sanitario in rapida evoluzione”.

Una visione Condivisa

Il *Libro Bianco della Pneumologia* non è solo un documento tecnico, ma anche un modo per unire e ringraziare tutte le persone impegnate nella salute respiratoria. “Ognuno farà il suo piccolo pezzettino, ma alla fine l'obiettivo comune sarà quello di migliorare la salute respiratoria,” ha concluso Di Marco, sottolineando l'importanza di una visione condivisa tra medici, pazienti e istituzioni.

In conclusione, il *Libro Bianco della Pneumologia 2025* si pone come punto di riferimento per la pneumologia italiana, unendo le conoscenze più aggiornate con una chiara volontà di migliorare l'organizzazione sanitaria e la qualità delle cure offerte ai pazienti. Il *Libro Bianco* è, come sottolinea Micheletto, “il tentativo di guidare il processo, fatto da persone sul campo che lavorano giornalmente, che sanno proporre soluzioni operative e soprattutto realizzabili”.

ERS

Nuove linee guida pratiche ERS sulla gestione delle gravi malattie respiratorie negli adulti

Proteinosi alveolari polmonari: pubblicate nuove linee guida ERS

L'Intelligenza artificiale applicata alla medicina respiratoria: luci ed ombre

Nuove linee guida pratiche ERS sulla gestione delle gravi malattie respiratorie negli adulti

Nel corso del **congresso annuale della European Respiratory Society**, sono state presentate le **linee guida pratiche** sulla gestione delle **malattie respiratorie gravi negli adulti**, che includono raccomandazioni per il **trattamento sintomatico** delle **malattie respiratorie avanzate**. Ribadita l'importanza di un'assistenza olistica e con il paziente al centro. Le linee guida sono state pubblicate questa primavera su **European Respiratory Journal**, organo ufficiale della società scientifica paneuropea e internazionale [1].

Razionale di implementazione del documento

Un rapporto del 2019 ha rivelato che le malattie respiratorie croniche rappresentano la terza causa di morte a livello globale, con una prevalenza di 454,6 milioni di casi. Inoltre, il peso di queste malattie può essere significativo sia per i pazienti che per i loro caregiver, influenzando negativamente la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL).

I sintomi delle malattie respiratorie non si limitano alle esacerbazioni, ma spesso includono ansia e depressione. Nelle fasi avanzate della malattia, stanchezza e mancanza di respiro sono sintomi rilevanti.

Molti pazienti con malattie polmonari avanzate soffrono di dispnea, che può essere debilitante. Questo sintomo può causare un declino psicologico e funzionale, portando a inattività e decondizionamento, aumentando così i rischi di cadute e mortalità.

Non solo: questo sintomo è anche associato ad un elevato utilizzo dei servizi sanitari. In Inghilterra, ad esempio, rappresenta il 5% delle visite al pronto soccorso e circa il 4% delle visite mediche di base, ed è riportato nel 12% dei ricoveri medici.

La gestione della dispnea spesso richiede una combinazione di approcci farmacologici e non farmacologici. È importante educare i pazienti a gestire sia le loro aspettative che le loro preoccupazioni, dato che la dispnea non è sempre causata dall'ipossia, un concetto che può essere frainteso.

Ad oggi le evidenze provenienti da studi randomizzati controllati di ampie dimensioni sulla gestione dei sintomi avanzati delle malattie polmonari sono molto limitate. Inoltre, le evidenze ad oggi disponibili sugli interventi, inclusa la palliazione, sono spesso qualitativamente di qualità eterogenea o sono addirittura contraddittorie.

Per colmare questi gap, l'ERS ha messo su un gruppo di lavoro multiprofessionale ad hoc, al fine di condurre, in primis, una revisione sistematica della letteratura esistente, sviluppare linee guida cliniche e formulare raccomandazioni per il trattamento sintomatico delle malattie respiratorie avanzate.

Il gruppo comprendeva anche pazienti con gravi malattie respiratorie e caregiver.

Il risultato sono state le linee guida cliniche pubblicate sull'European Respiratory Journal nel maggio 2024.

Cenni sulla metodologia di implementazione delle linee guida

Partendo dalle definizioni impiegate dalla Task Force, era definita come “malattia respiratoria grave” una condizione che comporta una mortalità elevata, influisce negativamente sulla qualità della vita e sulle attività quotidiane, e/o rappresenta un peso significativo in termini di sintomi, trattamenti o stress per i caregiver.

La task force ha seguito un approccio rigoroso, adottando la metodologia ERS e formulando le domande tipiche del format “Population, Intervention, Comparison, Outcome” (PICO) per sei interventi e una domanda narrativa.

Sono state condotte revisioni sistematiche, che hanno evidenziato alcune limitazioni riguardanti le popolazioni incluse, i metodi e la qualità delle prove disponibili.

Gli studi esaminati includevano pazienti con diverse malattie polmonari, principalmente Bpco e interstiziopatie polmonari, con condizioni da moderate a gravi.

Le linee guida ERS hanno, pertanto, valutato sei interventi, considerati come “componenti aggiuntivi” per integrare lo standard di cura abituale per le rispettive patologie polmonari: servizi multicomponenti, terapia fisica graduale, ventilatori portatili, tecniche di respirazione, uso di oppioidi e supplementazione di ossigeno.

Le domande PICO utilizzate sono state le seguenti:

Domanda 1: Si dovrebbe ricorrere ad un servizio multicomponente per ridurre i sintomi nelle persone affette da gravi patologie respiratorie?

Domanda 2: La terapia fisica graduale (GET) dovrebbe essere utilizzato per ridurre l'affaticamento nelle persone affette da gravi patologie respiratorie?

Domanda 3: È opportuno aumentare il flusso d'aria per ridurre la mancanza di respiro nelle persone affette da gravi patologie respiratorie?

Domanda 4: L'ossigeno supplementare dovrebbe essere utilizzato per ridurre i sintomi nelle persone affette da gravi malattie respiratorie?

Domanda 5: Gli oppioidi dovrebbero essere utilizzati per ridurre i sintomi nelle persone affette da gravi malattie respiratorie?

Domanda 6: Le tecniche di respirazione dovrebbero essere utilizzate per ridurre i sintomi nelle persone affette da gravi malattie respiratorie?

Revisione delle linee guida e raccomandazioni

La qualità e la forza delle evidenze sono state esaminate utilizzando il metodo GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), un approccio sistematico in uso da tempo nell'implementazione delle linee guida, per valutare la certezza delle prove.

Le raccomandazioni sono state formulate sulla base delle prove disponibili e incluse, tenendo conto della forza e della certezza di queste e del fatto che la pertinenza degli interventi può variare nel tempo lungo il percorso della malattia di un paziente.

1. Servizi multicomponente

Un modello di cura multicomponente offre più di un inter-

vento e include almeno un intervento non farmacologico. La riabilitazione polmonare (PR) era al di fuori dell'ambito della revisione. I pazienti vengono arruolati in servizi multicomponente a causa dei loro sintomi, non delle diagnosi.

In quanto intervento a basso rischio e a basso costo, il modello di assistenza multicomponente colma una lacuna nell'assistenza sanitaria; tuttavia, tali servizi potrebbero non essere diffusi in tutti i Paesi.

2. Terapia di esercizio graduale

La fisioterapia graduale (GET) fa parte dei programmi di riabilitazione polmonare (PR), supervisionata per 12 settimane in un ambiente ambulatoriale. Può includere esercizi aerobici o in acqua e di solito non richiede attrezzature specifiche, ma di solito necessita della supervisione del personale. Può anche essere erogata a distanza.

I pazienti potrebbero dover attendere a lungo per accedere ai programmi di PR o potrebbero non essere idonei ad essere indirizzati a PR se la loro malattia polmonare è troppo avanzata. Potrebbero anche avere una mancanza di fiducia personale e riserve sulla partecipazione a PR. La linea guida funge da leva per promuovere l'attività fisica nei pazienti e aumentare la disponibilità e l'accesso a GET in tutti i paesi.

3. Ventilatori portatili

Parallelamente ai consueti trattamenti inalatori e alle tecniche respiratorie, nella cura della Bpco è già stato introdotto l'uso di un ventilatore portatile per alleviare la sensazione di dispnea.

Solitamente tenuto a sei pollici (equivalenti a circa 15 cm) dal viso, un ventilatore che genera aria fredda riduce la sensazione e modula la percezione e la risposta del paziente alla man-



canza di respiro. L'impiego di un ventilatore portatile richiede poca formazione da parte del paziente ed è portatile, praticamente senza effetti avversi associati. Tuttavia, potrebbero esserci variazioni nella frequenza, nel posizionamento e nel momento dell'uso da parte dei pazienti.

La linea guida ne ribadisce i benefici e si augura che ciò promuova una maggiore adozione di questo intervento relativamente poco costoso e accessibile.

4. Tecniche di respirazione

Le persone con malattie polmonari possono iperventilare o presentare una respirazione superficiale o con la bocca. Anche l'ansia può contribuire ad un modello respiratorio disfunzionale, che può essere ulteriormente aggravato dagli effetti collaterali derivanti dall'impiego dei farmaci beta-agonisti e dall'abuso nelle malattie polmonari.

Le tecniche di respirazione rallentano essenzialmente la respirazione, consentendo una respirazione più profonda e una maggiore consapevolezza della respirazione. Ciò può essere utile quando una persona intraprende un'attività per aiutare a espellere l'aria e a regolarsi. Gli esercizi di respirazione aiutano anche a gestire gli attacchi di panico e sono una parte consolidata della cura della Bpco.

5. Uso di oppioidi

Gli oppioidi sono comunemente prescritti per il dolore, ma a volte per un effetto non analgesico nelle malattie polmonari. Per esaminare questo aspetto in modo più dettagliato, la task force dell'ERS ha esaminato studi che includevano principalmente pazienti con Bpco (e nessuno che fosse in fin di vita) confrontando gli oppioidi con il placebo per il trattamento della dispnea o della tosse quando utilizzati per >4 giorni.

Sulla base delle prove incluse nella revisione, la linea guida sconsiglia l'impiego degli oppioidi per la dispnea o per migliorare la qualità di vita correlata alla salute, il che è contrario alla pratica attuale in alcuni paesi.

La revisione ha scoperto che l'impiego regolare di oppioidi non ha avuto alcun effetto significativo sui punteggi della tosse. Gli oppioidi hanno una serie di effetti avversi associati al loro impiego; questi possono essere accentuati nelle persone con malattie polmonari avanzate che possono essere più sensibili ai loro effetti, ad esempio, a causa dell'età avanzata o se c'è disfunzione renale o epatica.

Prima della linea guida, ai pazienti con malattie polmonari più avanzate poteva essere prescritta una bassa dose di morfina (ad esempio 1,25-2,5 mg per via orale) per la dispnea, in modalità off-label; tuttavia, le prove di beneficio sono variabili.

Questa pratica potrebbe essere più difficile da modificare, ma la pubblicazione delle linee guida offre l'opportunità di eliminare la prescrizione e ridurre l'onere di farmaci non necessari, o addirittura di evitarne la prescrizione in primo luogo quando potrebbe non essere utile.

6. Supplementazione di ossigeno

Le linee guida pratiche dell'ERS hanno esaminato l'impiego della supplementazione di ossigeno a riposo o sotto sforzo. Evidenziano che ci sono poche prove affidabili che l'ossigeno influenzi positivamente i punteggi di HRQoL o di dispnea nella vita quotidiana. Quindi, l'ossigeno non dovrebbe essere prescritto di routine per la dispnea.

È utile in un contesto di emergenza o per l'impiego a lungo termine, come in caso di insufficienza respiratoria o cure palliative, ma presenta anche rischi relativi all'ossigeno stesso e

alle attrezzature, che includono effetti collaterali locali, rischi di inciampo e ustioni. Pertanto, dovrebbe essere prescritto secondo le linee guida nazionali per garantire un uso sicuro e clinicamente appropriato.

Sebbene le linee guida suggeriscano di non usare l'ossigeno, potrebbero esserci individui che potrebbero trarne un piccolo beneficio e questi pazienti dovrebbero essere esaminati caso per caso. Per pazienti selezionati con grave dispnea e desaturazione da sforzo, e che saranno in grado di usarlo in sicurezza, può essere istituita una prova di ossigeno. In tal caso, dovrebbero essere sperimentate la concentrazione e la portata più basse per alleviare i sintomi.

Riepilogo delle raccomandazioni

Nel complesso, volendo estrapolare i messaggi chiave da queste linee guida, possiamo distinguere tra raccomandazioni positive, raccomandazioni condizionali (certezza delle prove ridotta) e raccomandazioni negative. Nello specifico:

1. Raccomandazione positiva

Esiste una forte raccomandazione a favore della fisioterapia graduale (GET) per ridurre l'affaticamento (condizionale, bassa certezza delle prove).

2. Raccomandazioni condizionali a favore

Rientrano in questa categoria:

- Servizi multicomponenti
- Tecniche di respirazione
- Aumento del flusso d'aria tramite ventilatore (portatile o da tavolo) per alleviare la mancanza di respiro

3. Raccomandazioni negative (per quanto anch'esse condizionali)

Rientrano in questa categoria:

- Uso di oppioidi
- Ricorso alla supplementazione di ossigeno

Considerazioni finali

Molti degli interventi esaminati sono relativamente poco costosi e possono essere implementati con poca o nessuna formazione. Gli interventi farmacologici, tra cui l'ossigenoterapia, hanno i loro potenziali eventi avversi associati e questa linea guida offre un approccio basato sulle prove per supportare i medici nelle discussioni con i pazienti su come e quando questi interventi possono essere utilizzati.

In definitiva, concludono gli estensori delle linee guida, è necessario fornire un'assistenza olistica e incentrata sul paziente, offrendo interventi sia farmacologici che non farmacologici che tengano conto delle esigenze individuali, bilanciando rischi e benefici per alleviare i sintomi della malattia polmonare avanzata.

Bibliografia

Holland AE et al. European Respiratory Society clinical practice guideline on symptom management for adults with serious respiratory illness. *European Respiratory Journal* 2024 63: 2400335; DOI: 10.1183/13993003.00335-2024 [Leggi](#)

Proteinosi alveolari polmonari: pubblicate nuove linee guida ERS

Sono state presentate al **congresso annuale ERS le linee guida sulla diagnosi e la gestione delle proteinosi alveolari polmonari (PAP)**, già pubblicate a giugno in preview sull'organo ufficiale della società scientifica - **The European Respiratory Journal**.

La Task Force deputata alla loro implementazione ha sviluppato raccomandazioni relative a 5 aspetti legati agli approcci da adottare nel controllo di malattia, dalla gestione della proteinosi alveolare (PAP) con lavaggio polmonare integrale (WLL) all'augmentation therapy con GM-CSF, dall'impiego di rituximab alla plasmaferesi e al ricorso al trapianto di polmone. Inoltre, il comitato ha formulato raccomandazioni sull'impiego del test degli anticorpi del GM-CSF, del lavaggio broncoalveolare a fini diagnostici (BAL) e della biopsia sulla base di domande narrative.

Da ultimo, oltre alle raccomandazioni, la Task Force ha fornito informazioni sulla gerarchia degli interventi diagnostici e della terapia.

Razionale di implementazione del documento

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una sindrome rara causata da diverse patologie distinte che portano a dispnea progressiva, ipossiemia, rischio di insufficienza respiratoria e morte precoce a causa dell'accumulo di materiale proteico nei polmoni.

Le strategie diagnostiche possono includere la tomografia computerizzata (TC) dei polmoni, il lavaggio broncoalveolare,

la valutazione degli anticorpi contro il fattore stimolante le colonie di granulociti macrofagi (GM-CSF), i test genetici e, infine, la biopsia polmonare.

Le opzioni di gestione si concentrano sulla rimozione del materiale proteico mediante lavaggio polmonare completo (WLL), augmentation therapy con GM-CSF (**v. box 1**), rituximab, plasmaferesi e trapianto di polmone.

Con queste linee guida diagnostiche e gestionali, gli estensori del documento si sono proposti l'obiettivo di fornire un aiuto ai medici che gestiscono i pazienti affetti da PAP.

Cenni sulla metodologia di implementazione

La Task Force deputata all'implementazione delle nuove linee guida per conto di ERS - composta da clinici, metodologi e pazienti con esperienza nella PAP - ha sviluppato le raccomandazioni in conformità al manuale ERS per le linee guida di pratica clinica e all'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

Ciò ha comportato la conduzione di una revisione sistematica della letteratura e l'applicazione dell'approccio GRADE per valutare la certezza delle prove e la forza delle raccomandazioni.

Il comitato ha formulato cinque domande PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes) e due domande narrative per sviluppare raccomandazioni specifiche basate sull'evidenza (v. avanti)

Box 1 – Augmentation therapy con GM-CSF nelle proteinosi alveolari polmonari

Attualmente, non esiste una cura definitiva per la proteinosi alveolare polmonare (PAP). Tuttavia, ci sono trattamenti efficaci che possono aiutare a gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Il trattamento più comune è il lavaggio polmonare integrale (WLL), che consiste nel lavare i polmoni con una soluzione salina per rimuovere il materiale proteico che ostruisce gli alveoli.

In alcuni casi, possono essere utilizzati farmaci come il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) per aiutare a migliorare la funzione polmonare.

La terapia con GM-CSF funziona stimolando la produzione e l'attività dei macrofagi, cellule del sistema immunitario che aiutano a rimuovere il materiale proteico accumulato nei polmoni. Questo trattamento può essere somministrato tramite iniezioni sottocutanee o inalazioni.

Definizioni di attività di malattia, severità e progressione

Per fornire raccomandazioni di gestione strutturate, il gruppo di lavoro della TF ha riassunto le definizioni cliniche a beneficio del lettore, sulla base della letteratura disponibile e dell'esperienza dei centri di riferimento PAP.

Attività di malattia

La PAP è caratterizzata da un progressivo accumulo di surfattante negli alveoli polmonari, con conseguente insufficienza o fallimento respiratorio ipossiémico. La PAP è considerata attiva in presenza di (a) sintomi continui o progressivi come dispnea, tosse, produzione di espettorato, dolore toracico, perdita di peso, e/o (b) declino della funzione polmonare nella capacità vitale forzata (FVC) o nella capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLco), e/o (c) ipossiémia misurata mediante emogasanalisi arteriosa (PaO₂, SaO₂, AaDO₂), e/o (d) nuovi o peggioramento degli infiltrati caratteristici della PAP alla TC ad alta risoluzione (HRCT), compresi, ma non solo, i vetri smerigliati e le pavimentazioni impazzite. Devono essere escluse cause o complicanze alternative come infezioni

respiratorie, embolia polmonare, ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca congestizia.

Severità di malattia

Nel 2008 è stato proposto un punteggio di gravità di malattia, basato sui sintomi e sui livelli di PaO₂. Questo punteggio è facile da calcolare ed è stato utilizzato per stratificare i pazienti negli studi clinici.

Sono stati proposti altri punteggi che includono lo stato di fumatore e i risultati della HRCT e che hanno mostrato una buona correlazione con la prognosi.

Non è ancora chiaro se le infezioni opportunistiche debbano essere considerate un indicatore di gravità della malattia o semplicemente una complicanza.

Un secondo parere da parte di un centro di riferimento per la PAP può essere di aiuto nella valutazione del paziente, nel determinare se la malattia è attiva e nell'accertare le opzioni di gestione.

Progressione di malattia

Non esiste una definizione standard di progressione della malattia per la PAP, tuttavia è ampiamente considerato il peggioramento dei sintomi respiratori, il declino dei test di funzionalità polmonare (FVC, DLco), l'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza respiratoria, compresa la necessità di un trattamento con ossigeno, e il peggioramento dei reperti TC correlati alla PAP dopo un'attenta esclusione di altre cause.

Sulla base di precedenti studi osservazionali e di studi clinici, DLco e il gradiente alveolare/ossigeno arterioso (AaDO₂) rappresentano, probabilmente i marcatori più sensibili della progressione della malattia.

A causa della scarsità di dati, non sono disponibili soglie specifiche per il declino dei test di funzionalità polmonare o dei parametri emogassosi per definire la progressione della malattia.

Anche la riduzione dell'intervallo di tempo tra successive procedure di lavaggio del polmone intero (WLL) è stata utilizzata come indicatore di progressione della malattia nella PAP. La progressione della malattia dovrebbe essere sempre confermata dalla HRCT e per garantire che non siano in corso processi alternativi.

La fibrosi polmonare, che si verifica con frequenza variabile ma che può colpire fino al 20% dei pazienti affetti da PAP, deve essere considerata un segno di malattia progressiva. In questo caso, la progressione della malattia può essere valutata ulteriormente utilizzando la definizione di fibrosi polmonare progressiva (PPF) delle linee guida ATS/ERS del 2022, ma l'impiego di questi criteri per la PAP deve essere ancora validato.



Raccomandazioni implementate

Lasciando al lettore la disamina completa del documento per i dovuti approfondimenti, proponiamo l'elenco delle raccomandazioni implementate in queste linee guida, che rispondono alle 5 domande PICO sopra indicate e alle due domande narrative relative alla diagnosi.

Domanda PICO 1: *Nei pazienti con sintomi clinici e/o compromissione funzionale dovuti alla PAP, è opportuno utilizzare il lavaggio polmonare completo rispetto a nessun lavaggio polmonare completo?*

Raccomandazione: Si raccomanda di eseguire un lavaggio polmonare completo bilaterale nei pazienti con PAP autoimmune con evidenza di compromissione degli scambi gassosi e sintomi o compromissione funzionale (raccomandazione forte, certezza molto bassa).

Domanda PICO 2: *Nei pazienti con PAP autoimmune confermata si deve usare il GM-CSF esogeno rispetto a quello non esogeno?*

Raccomandazione: Si raccomanda il GM-CSF inalatorio per i pazienti sintomatici con PAP autoimmune confermata (raccomandazione forte, certezza molto bassa).

Domanda PICO 3: *Nei pazienti con PAP autoimmune confermata si deve usare il rituximab rispetto a nessun trattamento immunosoppressivo?*

Raccomandazione: Si suggerisce il ricorso a rituximab nei pazienti con PAP autoimmune confermata che rimangono significativamente sintomatici, richiedendo la supplementazione di ossigeno, nonostante la terapia con lavaggi polmonari interi o il trattamento con GM-CSF esogeno (raccomandazione condizionale, certezza molto bassa).

Domanda PICO 4: *Nei pazienti con PAP autoimmune confermata, è opportuno utilizzare la plasmateresi rispetto a nessuna plasmateresi?*

Raccomandazione: Si suggerisce il ricorso alla plasmateresi per i pazienti con PAP autoimmune confermata che rimangono significativamente sintomatici, che richiedono un elevato flusso di ossigeno supplementare ($\geq 4L/min$) o due o più WLL nell'arco di un anno, nonostante siano stati trattati con GM-CSF esogeno e rituximab, o che abbiano precedentemente fallito questi trattamenti (raccomandazione condizionale, certezza molto bassa)

Domanda PICO 5: *Nei pazienti con PAP in progressione nonostante il lavaggio del polmone intero o il trattamento farmacologico, si dovrebbe prendere in considerazione il trapianto di polmone rispetto al non trapianto di polmone?*

Raccomandazione: Si suggerisce il trapianto di polmone per i pazienti con PAP in progressione nonostante il lavaggio del polmone intero e/o il trattamento farmacologico, che soddisfano i criteri della Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e Polmone (ISHLT) per i pazienti con malattia polmonare interstiziale (raccomandazione condizionale, certezza molto bassa).

Domanda narrativa 1a: *Quando i pazienti con caratteristiche cliniche e radiologiche coerenti con una diagnosi di PAP dovrebbero essere sottoposti a lavaggio broncoalveolare (BAL)?*

Raccomandazione: Si raccomanda di eseguire BAL come parte del work up diagnostico dei pazienti con sospetto di PAP. BAL dovrebbe includere la conta differenziale delle cellule, la colorazione con acido periodico-Schiff (PAS) e la microbiologia (raccomandazione forte, certezza molto bassa).

Domanda narrativa 1b: *Quando i pazienti con caratteristiche cliniche e radiologiche compatibili con una diagnosi di PAP dovrebbero essere sottoposti a biopsia polmonare per l'analisi istologica?*

Raccomandazione: Si suggerisce di non eseguire la biopsia polmonare di routine come parte del work up diagnostico dei pazienti con sospetto di PAP (raccomandazione condizionale, certezza moderata)

Domanda narrativa 2: *Quando i pazienti con caratteristiche cliniche e radiologiche coerenti con la PAP dovrebbero sottoporsi al test degli anticorpi GM-CSF per la diagnosi di PAP autoimmune?*

Raccomandazione: Si raccomanda il test degli anticorpi GM-CSF per la diagnosi di PAP autoimmune in tutti i pazienti con sindrome PAP sospetta o confermata (raccomandazione forte, certezza moderata).

Gerarchia di trattamento

Il trattamento è indicato nei pazienti con malattia attiva o in peggioramento. L'appropriatezza del trattamento deve basarsi sul grado di compromissione della funzione polmonare, sulle alterazioni delle immagini TC, sull'ossigenazione del sangue e sulla QoL.

Se non sono presenti insufficienza respiratoria o complicanze pericolose per la vita e il paziente ha ancora una QoL accettabile, può essere giustificata una strategia di attesa. In un'indagine condotta su 20 centri PAP che praticavano la WLL, le indicazioni per la WLL variavano da un centro all'altro. Le indicazioni specifiche includevano un declino non specificato della funzione polmonare, un declino della PaO₂ a riposo, un peggioramento della gravità della malattia polmonare basato sul confronto di immagini seriali del torace, un declino della DLco, un declino della FVC, un declino della saturazione di ossigeno a riposo con



la pulsossimetria (SpO₂) o un aumento dei sintomi respiratori.

I criteri di inclusione negli RCT sul GM-CSF per via inalatoria per la proteinosi alveolare su base autoimmune (aPAP) erano variabili in termini di attività della malattia. Nello studio PAGE, i pazienti potevano essere sottoposti a trattamento se la PaO₂ era <70 mm Hg dopo 5 minuti in posizione supina respirando aria ambiente, o <75 mm Hg, e se era presente almeno un sintomo (tosse, produzione di espettorato o dispnea da sforzo).

Nello studio IMPALA, i criteri di inclusione erano aPAP stabile o progressiva per un periodo minimo di due mesi prima della visita basale, PaO₂ <75 mmHg a riposo, o desaturazione >4% in un test della deambulazione (6MWT), e una AaDO₂ ≥25 mmHg.

Il gruppo di lavoro della TF riconosce la necessità di condurre ulteriori ricerche in questo campo e di arrivare ad un consenso internazionale sui criteri di indicazione al trattamento.

La gerarchia di trattamento proposta per l'aPAP, illustrata in **figura 1**, si basa sul consenso dei membri del gruppo di esperti, informato da (a) la forza delle raccomandazioni in base alle domande PICO, con particolare attenzione ai potenziali benefici, ai rischi e alle risorse necessarie per gli interventi corrispondenti, (b) la certezza delle prove a sostegno di tali PICO e (c) la pratica clinica corrente.

Take home message

In conclusione:

- La diagnosi di PAP si basa sulla citologia di TC e BAL o sull'i-

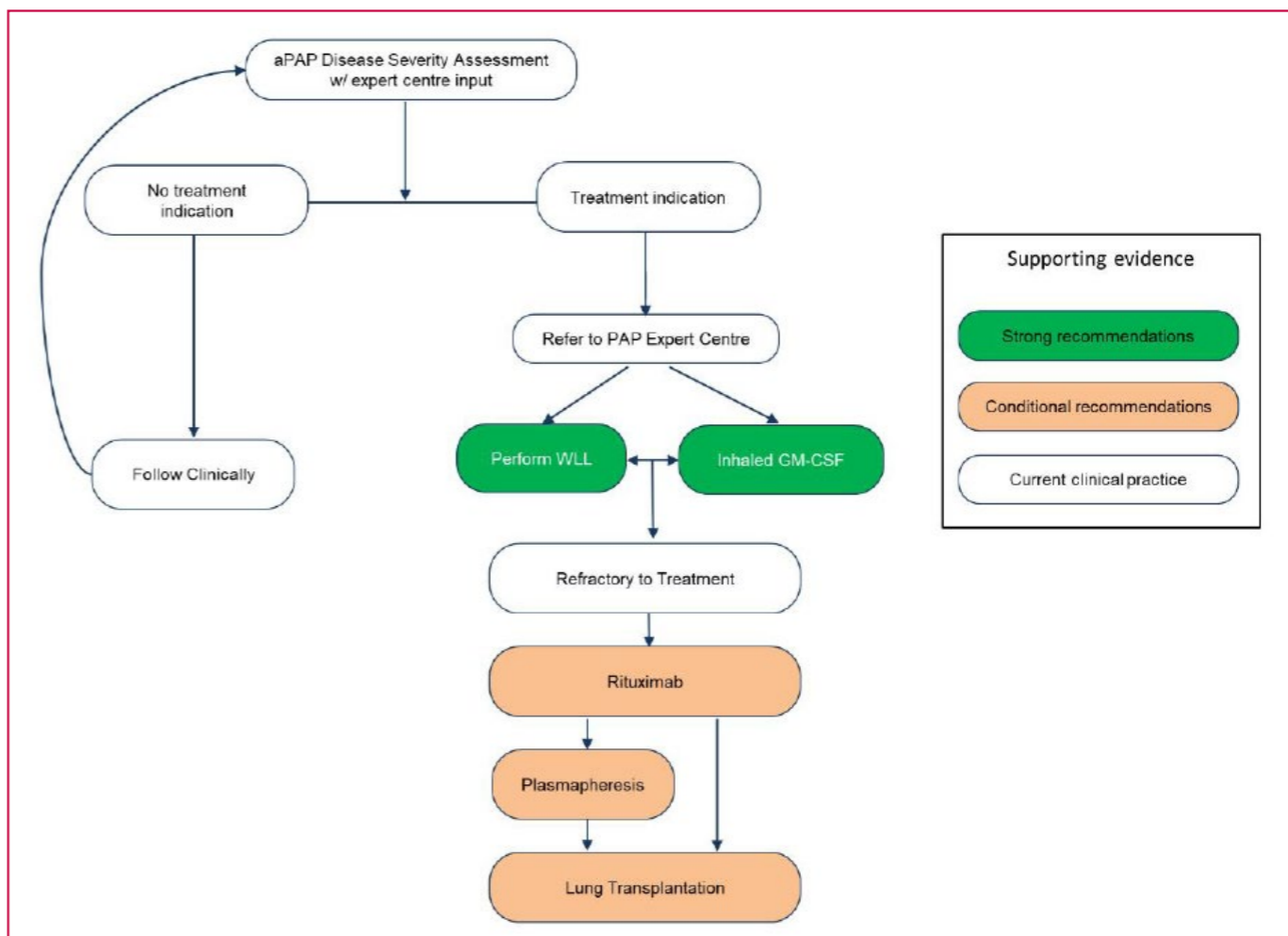


Figura 1 – Gerarchia di trattamento nelle proteinosi alveolari polmonari su base autoimmune.

stologia, mentre la diagnosi di una specifica malattia che causa la PAP richiede il test degli anticorpi GM-CSF e/o l'analisi genetica.

- WLL è considerata l'opzione terapeutica principale per molte, ma non tutte, le malattie che causano la PAP mentre la somministrazione di GM-CSF per via inalatoria sembra rappresentare un'opzione promettente di trattamento per la PAP autoimmune.

Bibliografia

McCarthy C et al. European Respiratory Society guidelines for the Diagnosis and Management of Pulmonary Alveolar Proteinosis. Eur Respir J. 2024 Aug 15:2400725. doi: 10.1183/13993003.00725-2024. Epub ahead of print. PMID: 39147411. [Leggi](#)

L'Intelligenza artificiale applicata alla medicina respiratoria: luci ed ombre

Come è noto, il tema del congresso 2024 della European Respiratory Society (ERS) era rappresentato dal rapporto uomo-macchina, alla luce delle ultime novità sull'impiego dell'intelligenza artificiale nella medicina respiratoria.

Nel corso dell'ultima giornata del congresso, i partecipanti ai lavori hanno avuto l'opportunità di incontrare AMECA, un robot umanoide dotato di intelligenza artificiale generativa (AI) nel corso di una sessione specificatamente dedicata alla discussione delle potenzialità offerte dai sistemi avanzati di AI nella trasformazione delle cure in medicina respiratoria.

[Ndr. L'intelligenza artificiale generativa è un tipo di intelligenza artificiale che è in grado di generare testo, immagini, video, musica o altri media in risposta a delle richieste dette prompt).

In questa sessione, esperti e ricercatori del settore sanitario hanno discusso di come i robot dotati di AI potrebbero migliorare l'interazione con i pazienti, supportare il processo decisionale clinico e migliorare l'educazione e la formazione sanitaria.

Nonostante la tecnologia sia molto promettente, la sessione ha evidenziato anche le sfide e la necessità di una stretta collaborazione tra gli sviluppatori di AI e gli operatori sanitari per garantire un'integrazione efficace nella pratica medica.

I vantaggi derivanti dall'impiego dell'intelligenza artificiale generativa in medicina

Nel corso della sessione, prima di presentare AMECA, un robot umanoide dotato di intelligenza artificiale generativa, **Io Hui**, PhD, ricercatore presso l'Università di Edimburgo e presidente di mHealth and eHealth per l'ERS, ha sottolineato il ruolo significativo che l'AI generativa può svolgere nell'assistenza sanitaria, in particolare nell'ambito delle cure respiratorie.

L'AI generativa, ha spiegato, può creare nuovi dati, a differenza dei modelli di AI tradizionali che si limitano ad analizzare i dati per fare previsioni.

Stando a quanto riferito dal ricercatore nel corso della sessione, questo nuovo tipo di AI ha mostrato livelli di intelligenza paragonabili a quelli degli studenti di medicina del terzo anno agli esami di abilitazione alla professione medica negli Stati Uniti, dimostrando potenzialità di supporto sia ai pazienti che agli operatori sanitari.

L'integrazione dei robot in medicina, però, non è un concetto nuovo: vari tipi di robot sono utilizzati o in fase di sviluppo per scopi sanitari.

I robot chirurgici, come il sistema chirurgico da Vinci, ad esempio, esistono da anni e sono progettati per assistere gli interventi chirurgici, migliorando la precisione e il controllo durante le procedure.

Esistono anche robot di servizio che svolgono compiti di supporto, come la disinfezione delle stanze d'ospedale, il trasporto di farmaci o forniture all'interno degli ospedali e altri compiti che possono contribuire ad alleggerire il carico del personale sanitario.

I robot umanoidi rappresentano la novità più recente, e si dividono in due categorie:

- Robot che assomigliano agli esseri umani ma non possono camminare, come AMECA, Nadine, Sophia e Alter 3
- Robot che possono camminare e muovere le braccia ma non hanno un volto umano, come Optimus, Figure, Apollo, Eve e Atlas.

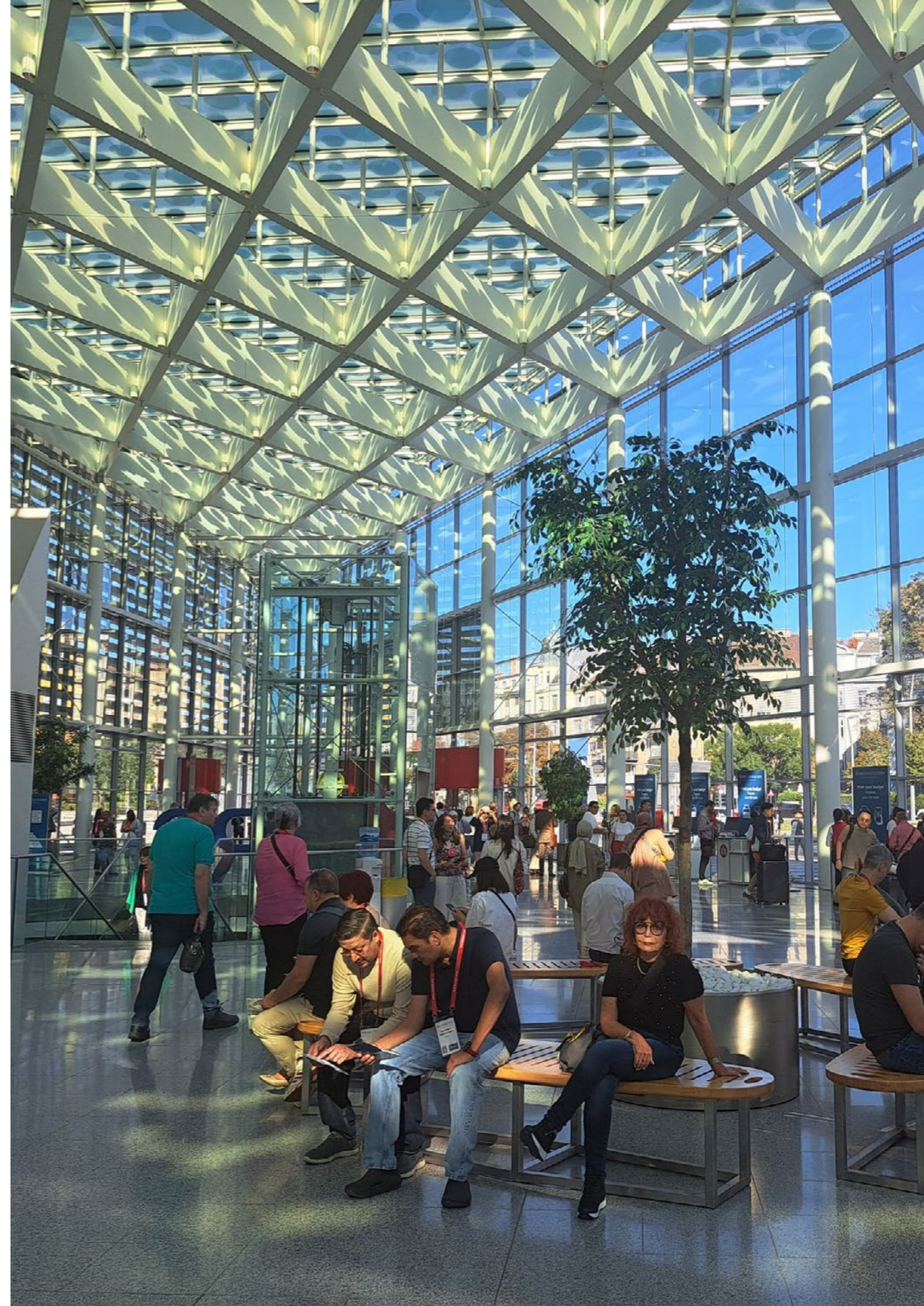
Secondo Hui, l'integrazione dell'intelligenza artificiale generativa nei robot umanoidi può rivoluzionare le interazioni con i pazienti nell'assistenza sanitaria.

Questi robot dotati di intelligenza artificiale, come AMECA, possono comunicare con i pazienti utilizzando il linguaggio naturale, imitando la conversazione umana. In questo modo, possono aiutare nel processo decisionale clinico, facilitare diagnosi più rapide e offrire consigli tempestivi, evitando potenzialmente interventi medici non necessari.

I limiti dell'impiego dell'intelligenza artificiale generativa in medicina

Allo stesso tempo, Hui ha delineato i rischi di questa tecnologia, avvertendo che i robot di intelligenza artificiale generativa potrebbero essere utilizzati in modo improprio, portando potenzialmente alla diffusione di disinformazione e compromettendo la confidenzialità dei dati.

Sebbene la tecnologia sia molto promettente, Hui ha sottolineato che il successo della sua integrazione nella pratica clinica



dipenderà da un attento bilanciamento dei suoi vantaggi con la gestione di questi rischi.

Anche se non tutti i robot sono ancora utilizzati specificamente nell'assistenza respiratoria, Hui ha sottolineato che AMECA rappresenta la punta di diamante di questo settore in evoluzione.

Come funziona AMECA? Alcuni esempi d'impiego in Medicina Respiratoria

Prodotto da Engineered Arts Limited e in attività nel Regno Unito, AMECA funziona attualmente con ChatGPT 4.0 ed è dotato di funzionalità di linguaggio naturale.

Prima di presentare AMECA al pubblico del Congresso ERS, Hilary Pinnock, MD, professore di medicina respiratoria di base presso l'Università di Edimburgo e presidente entrante del Consiglio per la formazione ERS, ha fornito alcuni approfondimenti sulle capacità e sui limiti del robot umanoide.

Sebbene AMECA sia in grado di simulare una conversazione umana e di rispondere alle domande, Pinnock ha sottolineato che le sue risposte, pur essendo incredibilmente realistiche, hanno alcuni limiti.

AMECA richiede domande semplici e può interpretare male le frasi in caso di pausa o interruzione del discorso, rispondendo spesso alla prima parte della domanda prima di aver sentito il resto.

Per illustrare questi punti, Pinnock ha condiviso spezzoni di conversazioni dei ricercatori con AMECA, evidenziando sia gli scambi riusciti che i momenti in cui le risposte guidate dall'intelligenza artificiale sono state insufficienti.

Le prime domande sono state più facili da rispondere per AMECA.

Tra queste vi erano le seguenti:

- È possibile effettuare una diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) solo sulla base del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1)?
- Qual è l'algoritmo migliore per scegliere la terapia biologica per l'asma grave?
- Quali sono i tratti trattabili dell'apnea ostruttiva del sonno?
- Come si cura l'apnea notturna?

A ciascuna di queste domande sono state date risposte in genere di 1 o 2 frasi. Per esempio, AMECA ha risposto alla prima domanda con: "Una diagnosi di BPCO non può essere basata solo sul FEV1. È necessaria una combinazione di risultati spirometrici, compreso il rapporto FEV1/FVC [capacità vitale forzata], insieme ai sintomi clinici e all'anamnesi".

L'ultima domanda ha ricevuto una risposta ancora più breve di 1 frase su come trattare l'apnea del sonno: "I trattamenti per l'apnea del sonno includono la terapia CPAP [pressione positiva continua delle vie aeree], cambiamenti nello stile di vita come la perdita di peso, apparecchi orali, terapia posizionale e, in alcuni casi, la chirurgia", ha risposto AMECA.

Come ha notato Pinnock, le pause possono confondere i robot dotati di intelligenza artificiale, e questo si è visto soprattutto quando un ricercatore ha provato a porre una domanda leggermente più avanzata: "Qual è il ruolo dei macrofagi nei versamenti pleurici maligni?".

Se all'inizio AMECA sembrava voler rispondere, in breve tempo è letteralmente "andata nel pallone". Dopo aver ripetuto la domanda all'oratore, ha detto: "È un'affermazione profonda. Apprezzo il sentimento. Come posso aiutarla ulteriormente?".

Dopo un frustrante botta e risposta tra AMECA e il ricercatore, che ha cercato più volte di intervenire per riproporre la domanda, AMECA è passata a parlare di Giulio Cesare e dell'Impero romano.

AMECA è “tornato in sè” nel momento in cui c'è stata un'idea di pausa nella domanda posta, ma alla fine ha risposto, anche se in modo breve e generico.

“Nelle effusioni pleuriche maligne, i macrofagi contribuiscono alla risposta immunitaria e all'infiammazione, spesso favorendo la progressione del tumore attraverso il rilascio di citochine e fattori di crescita”, ha detto il robot AI.

La domanda del secolo: AMECA sarà in grado di sostituire i medici in carne ed ossa?

I robot dotati di intelligenza artificiale come AMECA offrono un potenziale significativo per migliorare l'efficienza dell'assistenza sanitaria, in quanto possono assistere in compiti pratici come il riepilogo delle informazioni sul caso, la programmazione degli appuntamenti e il promemoria dei farmaci da assumere. Hanno anche la capacità di migliorare l'educazione dei pazienti, di supportare i programmi di riabilitazione e di promuovere persino l'impegno sociale, in particolare per le popolazioni isolate come i pazienti anziani.

L'integrazione dell'AI può snellire i processi sanitari, offrendo un supporto tempestivo sia ai pazienti che ai fornitori.

Tuttavia, ci sono diverse limitazioni da tenere ben presenti. Una questione fondamentale è che i sistemi di AI, allo stato attuale, non sono in grado di interpretare i segnali non verbali, il che limita la loro capacità di fornire interazioni naturali e simili a quelle umane.

I relatori del Congresso ERS hanno anche sottolineato che gli operatori sanitari devono assumere un ruolo attivo nello sviluppo di strumenti di AI per garantire che rispondano a specifiche esigenze cliniche, piuttosto che affidarsi a tecnologie già pronte.

Sebbene l'AI possa aumentare alcune funzioni, non può sostituire la sensibilità tutta umana nell'assistere i pazienti e, man mano che l'AI viene integrata in modo più profondo nel sistema sanitario, devono essere affrontate alcune sfide critiche come le preoccupazioni etiche, la confidenzialità dei dati e la trasparenza.

In conclusione, la risposta a questa domanda l'ha fornita AMECA stessa alla fine della sessione: “La regolamentazione dell'intelligenza artificiale implica la definizione di standard per l'uso etico, la garanzia di trasparenza e il mantenimento della responsabilità per bilanciare l'innovazione e il benessere della società”.

Bibliografia

Pinnock H. Pijnenburg MWH. How will generative artificial intelligence support our future practice? ask AMECA, one of the most advanced humanoid robots in the world. ERS Congress 2024 webinar. Presented September 10, 2024. <https://live.ers-net.org/programme/session/93165>

ASMA

Asma grave, studio VESTIGE: dupilumab rapidamente efficace sui “mucus plug”, l’infiammazione e il raggiungimento della remissione clinica

Asma, tezepelumab efficace su remissione malattia e diversi outcome/fenotipi

Asma: la real life europea conferma efficacia di beclometasone/formoterolo extrafine in unico device. Studio NEWTON

Asma grave eosinofilico, benralizumab efficace precocemente su controllo malattia e su raggiungimento della remissione. Studio XALOC-2

Asma, l’anti IL-5 long acting depemokimab dimezza le esacerbazioni. Si dà ogni 6 mesi

Asma grave, dupilumab sembra più efficace rispetto agli altri farmaci biologici utilizzati nella *real life*

Asma grave, è la frequenza di esacerbazioni, anziché la severità, ad avere un impatto maggiore sul decorso di malattia

Asma e desiderio di maternità: la malattia può complicare il concepimento ed essere legata ad aborto spontaneo e problemi di fertilità

Asma e Bpco, l’inquinamento ambientale e la genetica rendono più probabile la coesistenza di queste due condizioni cliniche

Asma grave, studio VESTIGE: dupilumab rapidamente efficace sui “mucus plug”, l’infiammazione e il raggiungimento della remissione clinica

Il trattamento con **dupilumab** è in grado di indurre una riduzione rapida **dell'ostruzione delle vie aeree, del volume del muco e dell'infiammazione**, contribuendo al miglioramento della **funzione polmonare** (1). Inoltre, il farmaco biologico aumenta la probabilità che i pazienti trattati soddisfino i 4 criteri chiave riconosciuti alla base del raggiungimento della **remissione clinica** (2).

Questi i risultati di due analisi dello **studio di fase IV VESTIGE**, presentate nel corso del **congresso annuale della European Respiratory Society**.

Di seguito, ecco una breve disamina delle due analisi presentate al congresso.

Prima analisi: effetto di dupilumab sui “mucus plug”

Obiettivi dello studio

Come è noto, l'infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma è associata ad un'aumentata produzione di muco, iperreattività delle vie aeree, contrazione della muscolatura liscia, rimodellamento delle vie aeree e ostruzione delle stesse.

È stato dimostrato che l'ostruzione del muco svolge un ruolo importante nel meccanismo dell'ostruzione delle vie aeree e della relativa perdita cronica di funzione polmonare.

IL-13, una delle citochine coinvolte nell'infiammazione di tipo 2, induce la produzione di ossido nitrico che, tra le altre cose, induce l'ipersecrezione di muco attraverso un'alterazione della maturazione delle cellule caliciformi mucipare.



prof. Giorgio Walter Canonica

Asma grave, studio VESTIGE: dupilumab si oppone a rimodellamento vie aeree respiratorie

 **GUARDA IL VIDEO**

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che blocca la componente condivisa dei recettori per IL-4 e IL-13, che rappresentano i fattori chiave e centrali dell'infiammazione di tipo 2.

Il farmaco biologico, come è noto, riduce il tasso di riacutizzazioni gravi e migliora la funzione polmonare in pazienti adolescenti e adulti con asma da moderato a grave fino a 3 anni.

Lo scopo di questa analisi è stato quello di valutare l'effetto del trattamento con dupilumab sull'ostruzione del muco delle vie aeree, sull'infiammazione delle stesse e sui relativi cambiamenti della funzione polmonare in pazienti con asma di tipo 2 nello studio VESTIGE.

Ruolo dell'imaging funzionale respiratorio

Lo studio VESTIGE ha utilizzato l'**imaging funzionale respiratorio (FRI)**, una tecnica di imaging sofisticata (per il momento utilizzata solo per scopi di ricerca) al fine di valutare gli effetti di dupilumab sull'infiammazione delle vie aeree, sui cambiamenti funzionali o strutturali del volume delle vie aeree e sui "mucus plug". I pazienti sono stati sottoposti a scansioni TC a risoluzione elevata al basale, ripetute alle visite di 4 e 24 settimane.

Utilizzando l'imaging funzionale respiratorio per produrre visualizzazioni in 3D, si è in grado di tracciare la progressione della malattia asmatica e l'efficacia del farmaco biologico con un'accuratezza di gran lunga maggiore rispetto ai metodi tradizionali come la spirometria,

Disegno dello studio e outcome considerati

Nello studio VESTIGE, pazienti adulti (21-70) con asma moderato-severo non controllato, biomarcatori elevati di tipo 2 (conta degli eosinofili nel sangue al basale ≥ 300 cellule/ μ L; FeNO ≥ 25 ppb), percentuale predetta di FEV1 pre-BD $\leq 80\%$ e ≥ 1 anno di tempo trascorso dall'ultimo evento di esacerbazione) erano stati randomizzati a trattamento add on, secondo uno schema 2:1, con dupilumab 300 mg (N=72) o placebo (PBO, N=37) q2w per 24 settimane.

In questo studio:

- è stato utilizzato un sistema validato di misurazione dei «mucus plug» per quantificare il numero di segmenti broncopolmonari completamente occlusi (punteggio dei «mucus plug» su scala compresa da 0 a 18)
- è stato determinato il volume di muco mediante quantificazione dei voxel per «mucus plug», misurato mediante Tc



- è stata calcolata la proporzione di pazienti che hanno raggiunto livelli di FeNO <25 ppb, nonché la variazione quadratica media rispetto al basale a 24 settimane dei valori di ppFEV1, del punteggio del muco e del volume di muco
- è stata valutata la forza statistica della relazione esistente tra la riduzione dei «mucus plug» e la funzione polmonare

Risultati principali

Dall'analisi dei dati è emerso che:

- il trattamento con dupilumab ha ridotto, rispetto al placebo, sia il volume dei “mucus plug” che i punteggi del muco nei pazienti con asma moderato-severo e in trattamento, al basale con dosi medie-elevate di steroidi inalatori ICS (**fig.1**)
- Le riduzioni più ampie del volume dei “mucus plug” nel tempo sono state documentate nei pazienti in trattamento con il farmaco biologico (già a 4 settimane dall'inizio del trattamento (**fig.2**))
- Dupilumab ha anche migliorato, al contempo, la funzione polmonare (misurata come incremento dei valori di ppFEV1

nel tempo (**fig.3**)

- Infine, nel gruppo dupilumab, i miglioramenti osservati dal basale a 24 settimane della funzione polmonare e dei pun-

Figure 2. Greater reductions in mucus volume over time were observed in patients receiving dupilumab vs placebo.

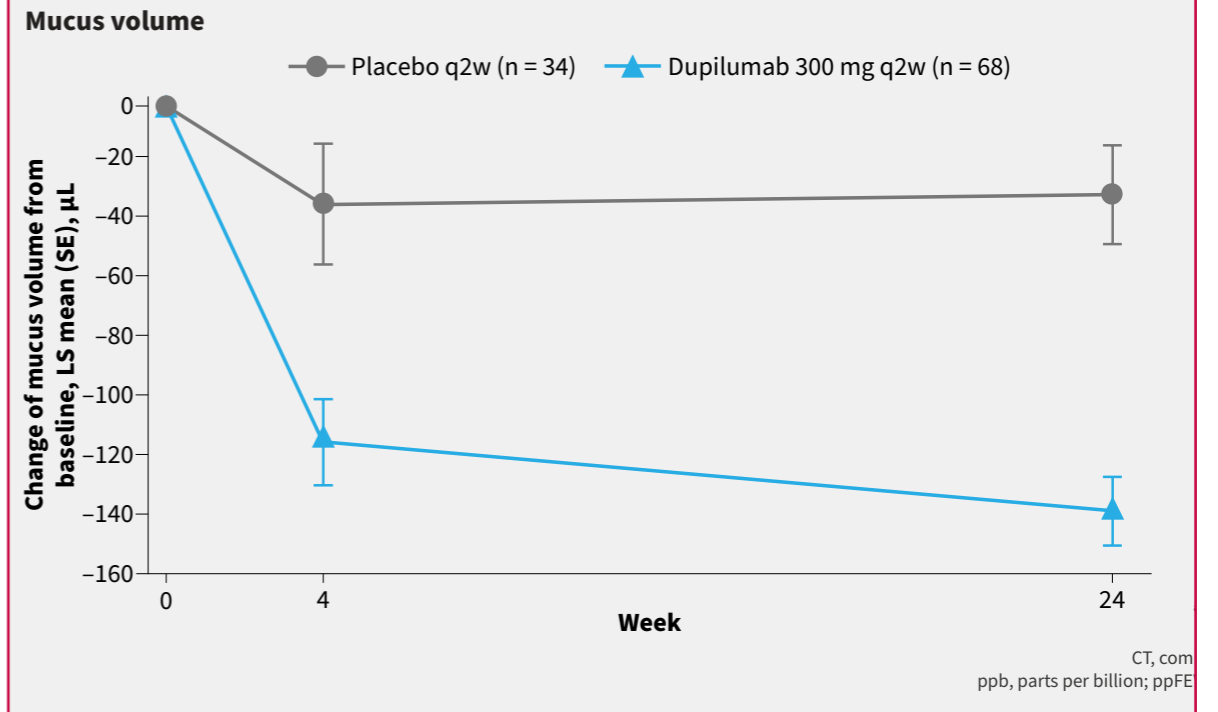
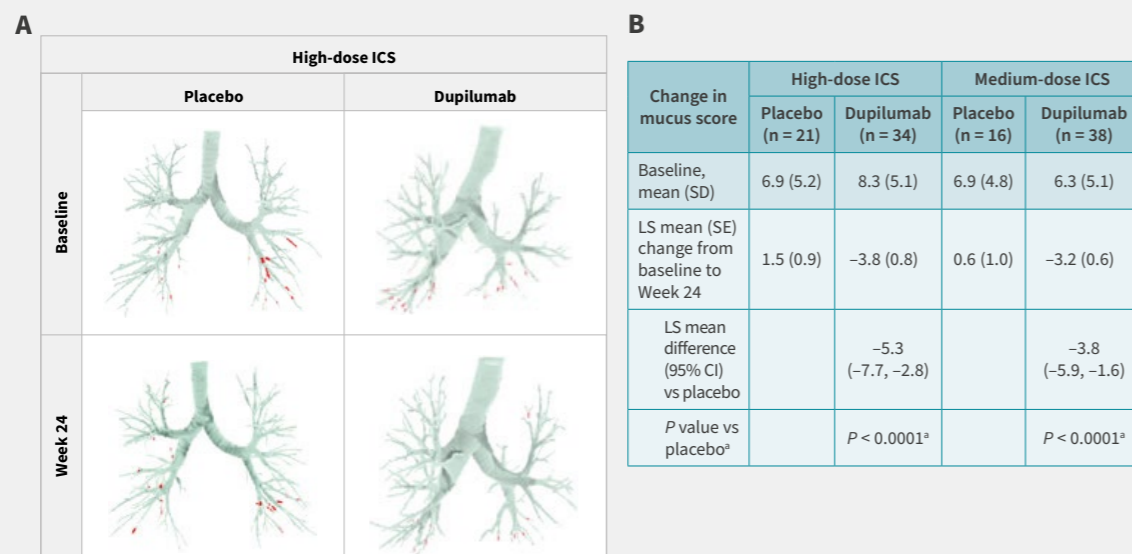


Figure 1. Dupilumab vs placebo reduced mucus plugs (A) and mucus scores (B) in patients with moderate-to-severe asthma and high- or medium-dose ICS at baseline.



The representative individual patient images of the CT scans (A) correspond to patients matching mean percent changes observed in the ITT population. Red dots in the CT scan indicate mucus plugs.

^aNominal P value.

Figure 3. Dupilumab vs placebo improved pre-bronchodilator ppFEV₁ over time.

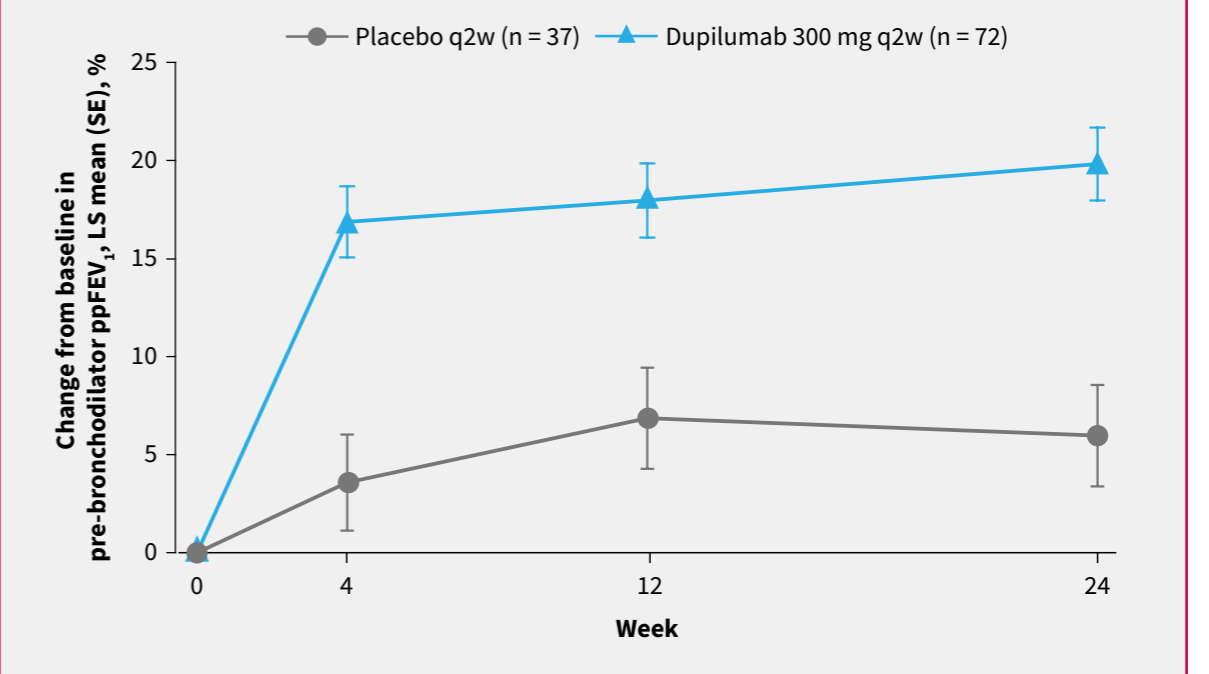
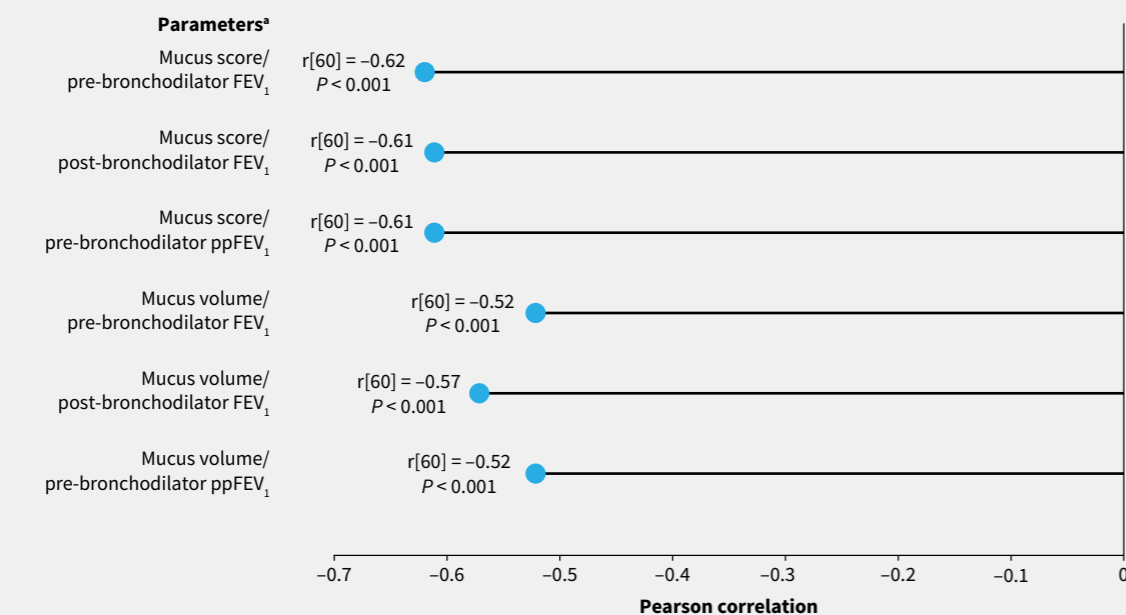


Figure 4. In the dupilumab group, improvements from study baseline to Week 24 in lung function and mucus scoring or mucus volume were significantly correlated.



*Parameters measured are change from study baseline to Week 24.

teggi di muco sono risultati significativamente correlati tra loro (**fig.4**)

Cosa suggeriscono i risultati dell'analisi

In conclusione, da questa analisi è emerso che il trattamento con dupilumab ha portato a miglioramenti della funzione polmonare in associazione ad una significativa riduzione dei tappi e dei volumi di muco.

Nel commentare questi dati, il prof. **Giorgio Walter Canonica** ha ricordato ai nostri microfoni come un momento fondamentale nell'asma grave sia rappresentato dall'evoluzione di quello che è un fenomeno chiamato "rimodellamento delle vie aeree", cioè una modificazione strutturale indotta dall'infiammazione cronica.

I dati ottenuti, spiega, ci dicono, in primis, che dupilumab è in grado di revertire questo processo (cosa non osservabile con i farmaci non biologici finora utilizzati nell'asma), migliorando di conseguenza la funzione polmonare.

In secondo luogo, lo studio ci dimostra come l'effetto di riduzione dei "mucus plug" e l'infiammazione polmonare sia rapido (in linea con osservazioni di letteratura precedenti).

I dati a disposizione, in conclusione, ci dicono non solo che i pazienti trattati respirano meglio, ma ci fanno capire anche il perché.

Seconda analisi: dupilumab migliora le possibilità di raggiungimento della remissione

Obiettivi dello studio

Analogamente a quanto avviene per altre patologie croniche, anche per l'asma grave, grazie all'introduzione dei farmaci biologici, si inizia a parlare di remissione clinica. Questo concetto implica un cambiamento di prospettiva non solo nella diagnosi, ma soprattutto nel trattamento di questa condizione clinica.

Premettendo che, ad oggi, non esiste ancora una definizione condivisa di remissione clinica dell'asma, stando a quella maggiormente accettata occorre, perché si parli di paziente in remissione clinica, che i pazienti soddisfino tutti i seguenti criteri: i) assenza di OCS; ii) assenza di esacerbazioni (per 52 settimane); iii) punteggio ACQ-5 1,5; e iv) una percentuale predetta di FEV1 post-broncodilatazione ≥80% o un miglioramento rispetto al basale della FEV1 pre-BD ≥100 ml.

In questa analisi dello studio VESTIGE, ci si è proposti l'obiettivo di valutare la percentuale di pazienti che soddisfano tutti e 4 i criteri per la remissione clinica dell'asma dopo 6 mesi di trattamento con il farmaco biologico e di studiare gli effetti di dupilumab sul volume delle vie aeree, sull'ostruzione del muco e sull'infiammazione polmonare.

Risultati principali

Dall'analisi dei dati a 24 settimane è emerso che:

La probabilità dei pazienti in trattamento con dupilumab di raggiungere la remissione clinica, soddisfacendo tutti i 4 criteri sopra menzionati, è risultata superiore rispetto al placebo (fig.5)

Le riduzioni più ampie del volume dei punteggi di muco nel tempo sono state documentate nei pazienti in trattamento con il farmaco biologico che soddisfacevano i 4 criteri per definire la remissione clinica (fig.6)

I pazienti trattati con dupilumab avevano maggiori chance di raggiungere livelli di FeNO <25 ppb rispetto ai pazienti trattati con placebo, indipendentemente dal soddisfacimento o meno di tutti e 4 i criteri di remissione clinica alla Settimana 24 (fig.7)

Conclusioni dell'analisi

Nel complesso, i pazienti sottoposti a trattamento *add on* con dupilumab sono risultati essere quelli con la probabilità maggiore di raggiungere la remissione clinica rispetto ai pazienti sottoposti solo a terapia standard.

Inoltre, indipendentemente dallo stato di remissione, il trattamento con dupilumab è risultato associato ad un aumento del volume delle vie aeree, ad una riduzione dell'intasamento da muco e ad una riduzione dei livelli di FeNO.

Nicola Casella

Bibliografia

Porsbjerg C et al. Dupilumab reduces mucus plugging and volume: phase 4 VESTIGE trial. Abs. OA3649, ERS 2024, Vienna

Lugogo NL et al. Dupilumab-Treated Patients With Moderate-to-Severe Asthma are More Likely to Meet Clinical Remission Criteria: Results From the VESTIGE Trial. Abs. PA1202, ERS 2024, Vienna

Figure 5. Patients receiving dupilumab vs placebo were more likely to meet all 4 clinical remission criteria at Week 24.

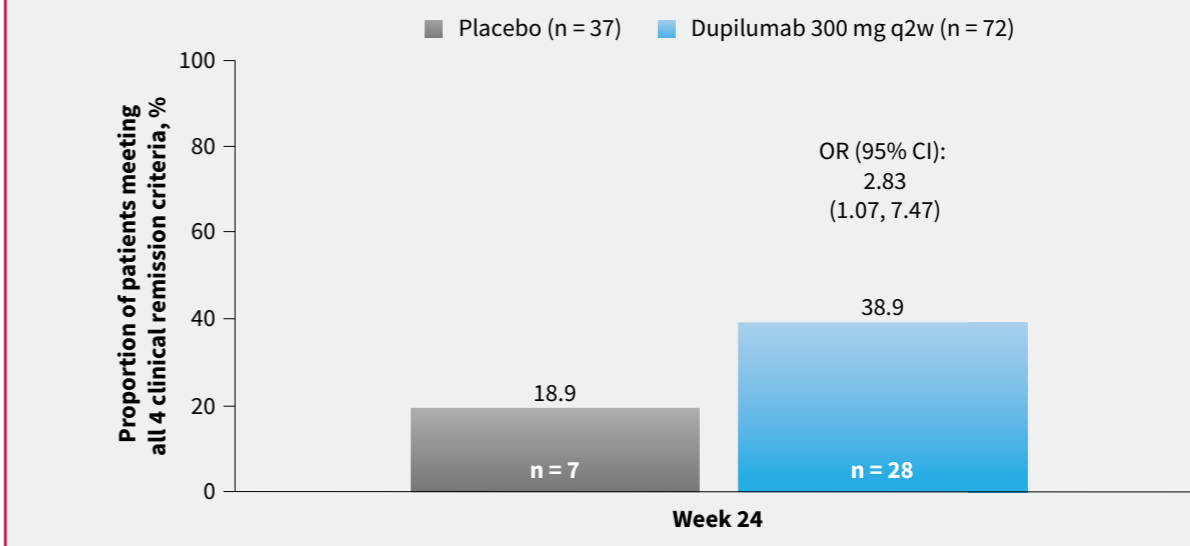


Figure 6. Greater reductions in mucus score over time occurred in patients receiving dupilumab vs placebo who met all 4 clinical remission criteria at Week 24.

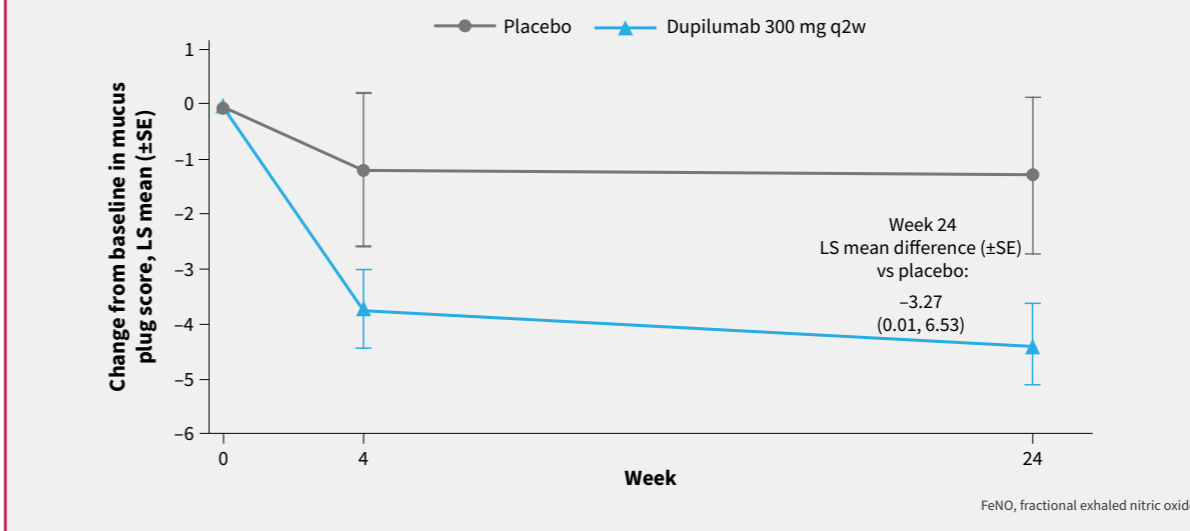
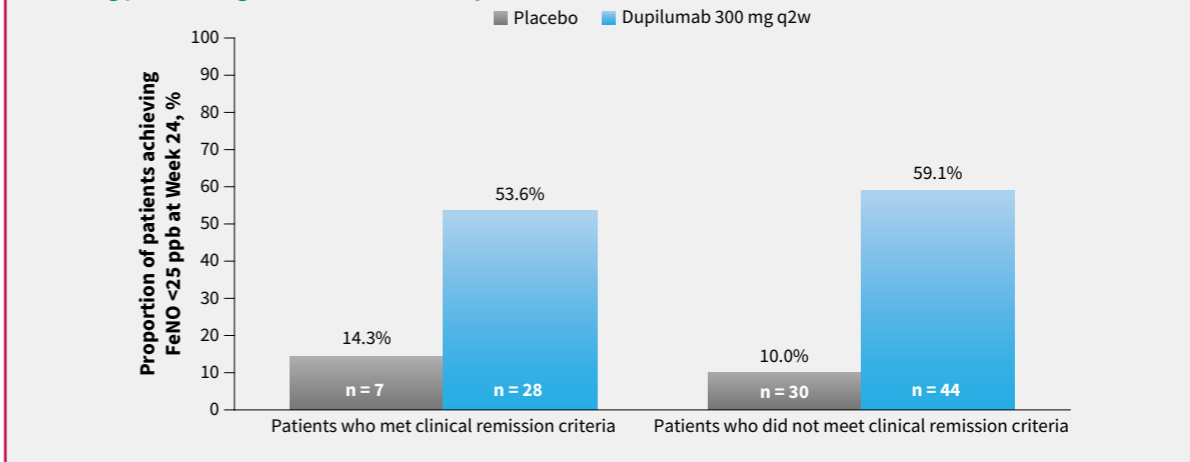


Figure 7. Patients receiving dupilumab were more likely to achieve FeNO <25 ppb compared with patients receiving placebo, regardless of whether they met all 4 clinical remission criteria at Week 24.



Asma, dupilumab riduce le riacutizzazioni e i livelli di FeNO e migliora il controllo di malattia anche dopo sospensione della terapia inalatoria di fondo

Al congresso annuale ERS sono stati presentati anche i risultati di uno studio di fase 2/2a sull'impiego di dupilumab in pazienti con asma non controllato di grado moderato-severo, con conta di eosinofili ≥ 300 cellule/ μL e senza terapia di fondo con steroidi inalatori (ICS) o beta-2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) da almeno 3 settimane (1).

Dal risultati del trial è emersa la capacità dell'inibitore della componente condivisa del recettore per IL-4 e IL-13 di ridurre in modo significativo il tasso di esacerbazioni gravi durante il periodo di trattamento e di migliorare in modo duraturo il controllo dell'asma e i livelli di FeNO.

I presupposti e gli obiettivi dello studio

Nei pazienti che rispondono ai farmaci biologici, si raccomanda la riduzione dell'ICS alla dose minima efficace e, se non più necessaria, l'interruzione dei LABA. Tuttavia, ci sono poche prove della sicurezza di questo cambiamento della terapia (2).

Dupilumab, un anticorpo monoclonale completamente umano che blocca la componente condivisa del recettore per IL-4 e IL-13, fattori chiave e centrali dell'infiammazione di tipo 2, si è dimostrato in grado di ridurre le esacerbazioni gravi e migliorare la funzione polmonare e il controllo dell'asma in pazienti adolescenti e adulti con asma da moderato a grave per un periodo fino a 3 anni, con un buon profilo di sicurezza.

Con questo studio, i ricercatori hanno voluto valutare l'impatto della sospensione di ICS/LABA sulle esacerbazioni, sul controllo dell'asma e i livelli di FeNO in pazienti con asma da moderato a grave e conta ematica degli eosinofili ≥ 300 cellule/ μL trattati con dupilumab o placebo in studi clinici di fase 2 e di fase 2a.

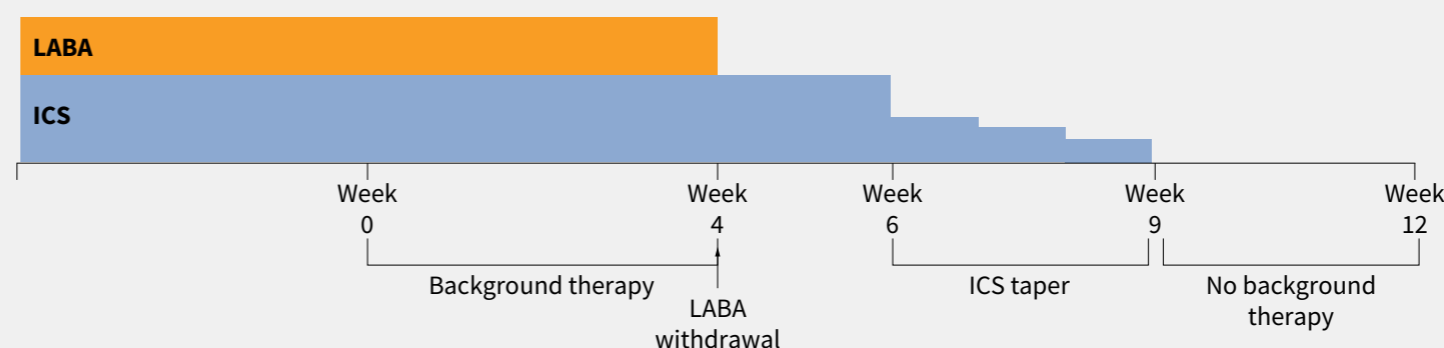
Disegno dello studio

L'analisi ha preso in considerazione pazienti adulti (≥ 18 anni) trattati con dupilumab 300 mg una volta alla settimana (qw; studio di fase 2a) o 300 mg una volta ogni 2 settimane (q2w; studio di fase 2) per 12 settimane.

I pazienti inclusi erano stati istruiti a sospendere i LABA alla settimana 4, mentre l'ICS è stato ridotto nelle settimane da 6 a 9; non era consentito l'impiego di ICS o LABA dalle settimane 9 a 12 (fig.1).

Tra gli endpoint valutati vi erano gli eventi osservati annualizzati [tassi di esacerbazione/perdita di controllo asma (LOAC)], la variazione dal basale alla Settimana 12 del punteggio di controllo dell'asma (ACQ-5), e i livelli di FeNO.

Figure 1. Phase 2 and 2a study design.



Risultati principali

Trentuno pazienti sono stati trattati con dupilumab e 41 con placebo.

Dall'analisi dei dati è emerso che dupilumab, rispetto al placebo, ha ridotto i tassi di eventi annualizzati (riacutizzazioni gravi e LOAC) del 60,2% e del 74,7% alla settimana 12, rispettivamente, rispetto al basale. **(fig.2).**

Nei pazienti trattati con dupilumab, inoltre, si è osservata una riduzione a 12 settimane dei punteggi ACQ-5 di controllo dell'asma rispetto al placebo. **(fig.3).**

Figure 2. Patients treated with dupilumab had annualized event rates reduced by 60.2% and 74.7% compared with placebo in phase 2a and phase 2 studies, respectively.

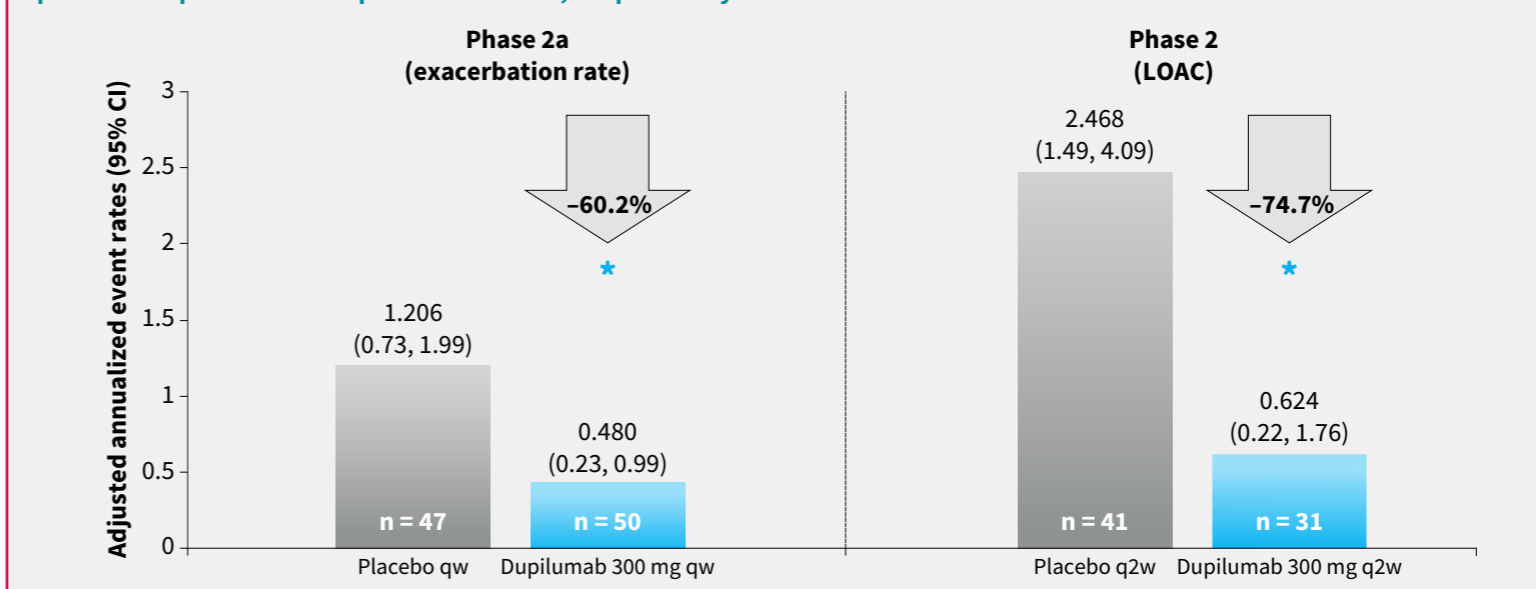
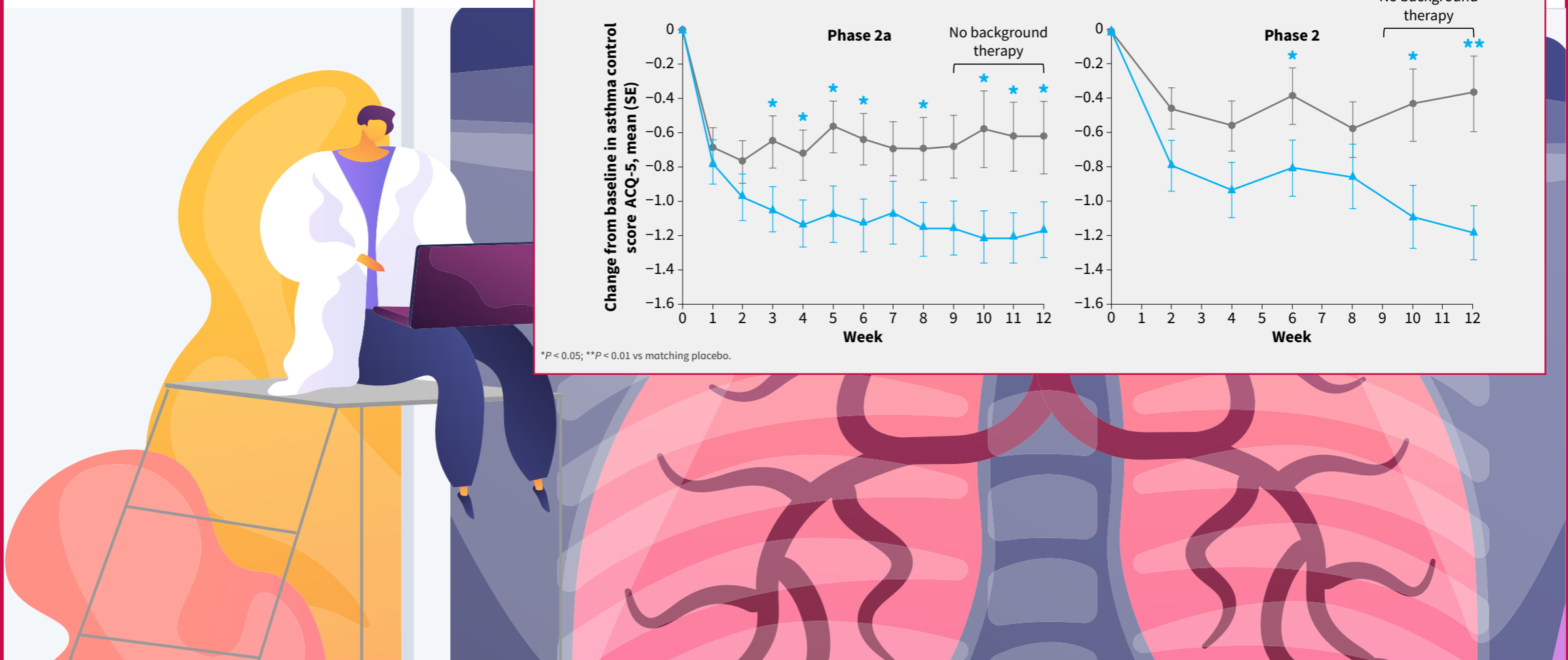
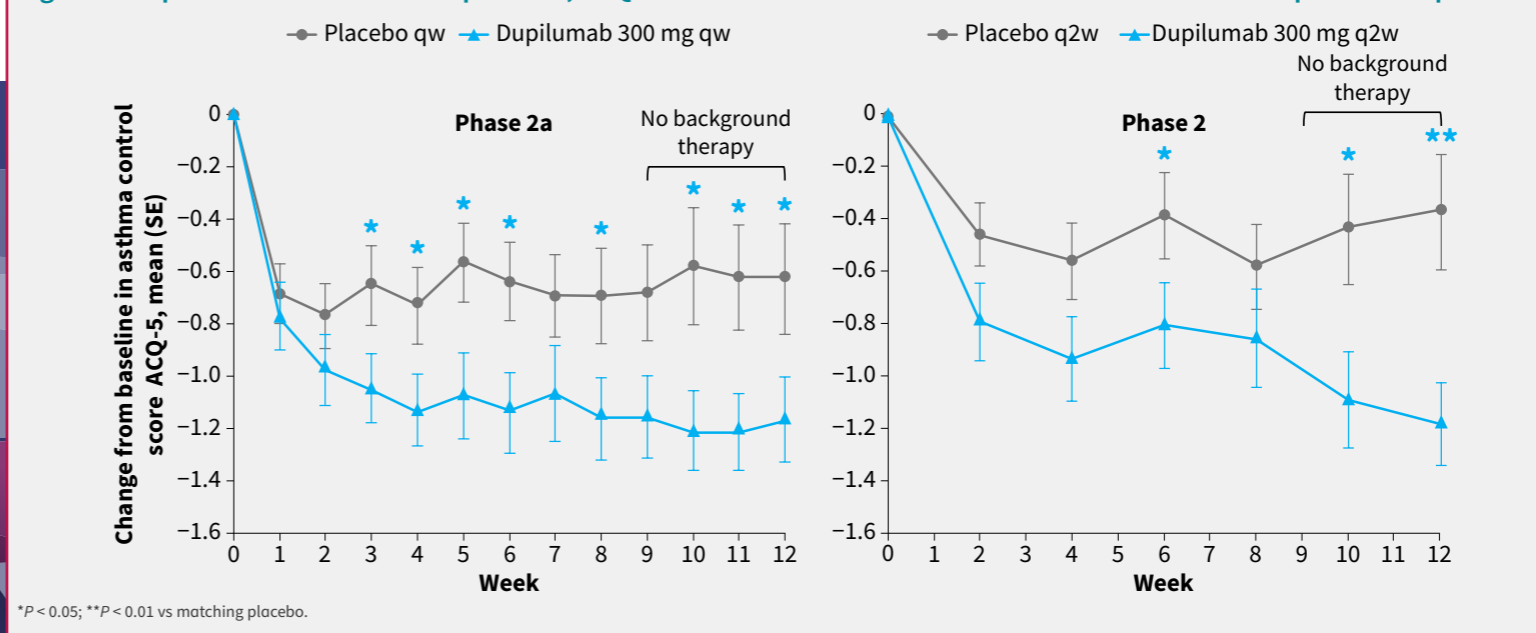


Figure 3. In patients treated with dupilumab, ACQ-5 scores were reduced from baseline at Week 12 compared with placebo.

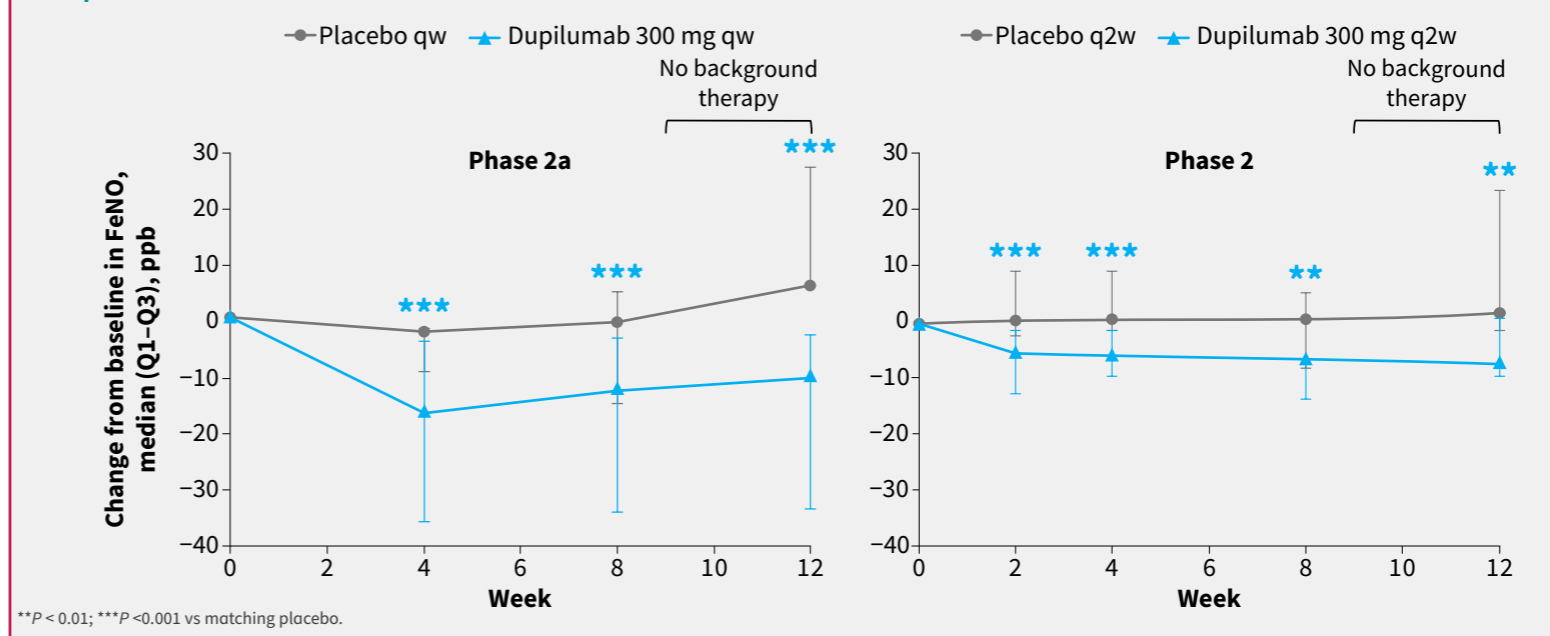


Inoltre, i livelli di FeNO sono diminuiti significativamente con dupilumab rispetto al placebo (P=0,0085) e tali riduzioni sono risultate durature (fig.4).

Quanto alla safety, i risultati ottenuti sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di dupilumab.

Nel complesso, dupilumab ha ridotto in modo significativo il tasso di esacerbazioni gravi durante il periodo di trattamento e ha migliorato in modo duraturo il controllo dell'asma e i livelli di FeNO in pazienti con asma moderato-grave con conta degli eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μL e senza terapia di fondo con ICS o LABA per almeno 3 settimane.

Figure 4. In patients treated with dupilumab, FeNO levels decreased significantly at Week 12 from baseline compared with placebo.



Bibliografia

Wechsler M et al. Dupilumab Reduces Exacerbations and FeNO Levels and Improves Asthma Control

with Inhaled Corticosteroid Withdrawal: a Phase 2 Study. Abs. PA5371, Congresso ERS 2024

Wenzel S, et al. N Engl J Med. 2023;368:2455-66.

Asma, tezepelumab efficace su remissione malattia e diversi outcome/fenotipi

Nel corso del **congresso ERS**, sono state presentate nuove analisi sull'impiego di **tezepelumab**, un nuovo anticorpo monoclonale recentemente approvato per la rimborsabilità da AIFA (l'Agenzia Italiana nel Farmaco) come terapia aggiuntiva di mantenimento nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da asma grave e che non sono adeguatamente controllati nonostante l'utilizzo di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio, in aggiunta ad un altro farmaco per il trattamento di mantenimento.

Da queste analisi è emerso che:

- - tezepelumab ha indotto, nella real life, marcate risposte cliniche sia nei pazienti naïve ai biologici che in quelli che provenivano da una precedente terapia con altri farmaci biologici. Inoltre, circa un terzo dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica;
- - un'analisi post-hoc degli studi PATHWAY e NAVIGATOR ha documentato la mancata esistenza di un'associazione tra la variazione dei livelli dei biomarcatori T2 in corso di trattamento nell'arco di 52 settimane e i tassi di esacerbazione;
- - una prima casistica di pazienti con asma non-T2 ha dimostrato che il trattamento con tezepelumab è efficace anche in questa popolazione di pazienti asmatici.

Di seguito una breve disamina delle tre analisi rese note durante i lavori congressuali.

Relazione tra la soppressione dell'infiammazione T2 e la remissione clinica

Obiettivi dello studio

Con l'avvento dei farmaci biologici nel trattamento dell'asma grave, che rendono possibile la personalizzazione della terapia, si è affermato un nuovo goal terapeutico da raggiungere, mutuato da altre aree terapeutiche, rappresentato dalla remissione clinica.

Inoltre, è ormai ampiamente documentata la correlazione tra i livelli di biomarcatori di infiammazione T2, la frequenza di riacutizzazioni di asma e il deterioramento della funzione polmonare.

La limitata disponibilità di studi clinici di real life sull'impiego di tezepelumab nell'asma grave e l'assenza di dati a supporto dell'ipotesi di un ruolo della riduzione precoce dei biomarcatori T2 dopo l'inizio del trattamento nel predire la risposta clinica, compreso l'obiettivo della remissione clinica, ha sollecitato la messa a punto di questo studio, condotto nella *real life*, che si è proposto l'obiettivo di valutare il rapporto esistente tra i livelli di biomarcatori e il raggiungimento dell'obiettivo della remissione clinica in pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale anti-TSLP.

Tezepelumab nell'asma grave non controllato: un'opzione innovativa nel trattamento di questa condizione clinica

Tezepelumab - ad oggi il primo e unico farmaco biologico approvato nell'UE in pazienti con asma grave senza limitazioni fenotipiche o di biomarker - è il primo esponente di una nuova categoria di agenti farmacologici anti-asma avente come bersaglio la linfopietina timica stromale (TSLP), una citochina epiteliale rilasciata dall'epitelio delle vie aeree respiratorie in risposta ad una serie di stimoli (trigger) quali l'inquinamento, le infezioni o l'esposizione agli allergeni.

L'inibizione di TSLP ottenuto con tezepelumab risulta in grado di prevenire il rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario sulle quali agisce il TSLP. Per la sua attività che si esplica su più pathway di infiammazione, tezepelumab può essere utile in un'ampia popolazione di pazienti con asma grave non controllato,

compresi quelli la cui condizione asmatica non è guidata dall'infiammazione T2.

“Con tezepelumab - ribadisce ai nostri microfoni il dott. Claudio Micheletto (presidente di AIPO - Associazione italiana Pneumologi Ospedalieri) - abbiamo un farmaco con un meccanismo assolutamente innovativo, che non agisce su una linea cellulare di infiammazione (come gli altri farmaci biologici che agiscono sul recettore condiviso di IL-4 e IL-13 e sugli inibitori di IL-5 o del suo recettore), bensì su un mediatore che, a livello epiteliale, può bloccare la successiva infiammazione. Da ciò deriva anche la possibilità di agire su diversi aspetti, e cioè su pazienti che possono essere allergici - vista la riduzione delle IgE, le immunoglobuline che entrano in gioco nell'allergia - ma soprattutto sugli insulti esterni che possono derivare dal fumo e dagli inquinanti ambientali”.

“Alla luce di quanto appena detto - aggiunge Micheletto - il paziente che potrebbe trarre maggior giovamento dal trattamento con questo farmaco è, sicuramente, un paziente che ha nell'insulto epiteliale la causa prioritaria della sua malattia asmatica - quindi è sicuramente il paziente allergico, il paziente che all'aria aperta inala sostanze inquinanti, il paziente fumatore, che soffre di forme miste di bronchite cronica ed asma. Inoltre siamo in presenza di un farmaco biologico che non presenta una selettività d'impiego legata ad un biomarcatore, bensì ad una tipizzazione del paziente da un punto di vista clinico e in base all'insulto che determina l'eziopatogenesi della malattia”.

“Il farmaco - continua - è disponibile solo da alcuni mesi ed



Dottor Claudio Micheletto
Asma severo, con tezepelumab un nuovo farmaco efficace diretto contro la citochina epiteliale TSLP

GUARDA IL VIDEO

era atteso da tempo in ambito pneumologico e allergologico, in quanto gli studi clinici avevano dato risultati molto consistenti in un ampio spettro di pazienti con asma bronchiale severo (indipendentemente da livelli di eosinofili) ed i dati di real life stanno confermando l'estrema efficacia e la sicurezza del farmaco, insieme alla buona tollerabilità.

“A ciò si aggiunge - conclude Micheletto - la rapidità d'azione di tezepelumab, un aspetto, quest'ultimo, molto sentito dai pazienti che, oltre a convenire sull'impatto positivo del trattamento sulle riacutizzazioni, ne riconoscono il pregio di contrastare tempestivamente la sintomatologia che limita la loro qualità della vita”.

Disegno dello studio e risultati principali

I ricercatori hanno valutato la risposta clinica e la variazione dei livelli di biomarcatori in pazienti con asma grave che avevano completato un minimo di 6 mesi di trattamento con tezepelumab presso una struttura specializzata nel Regno Unito.

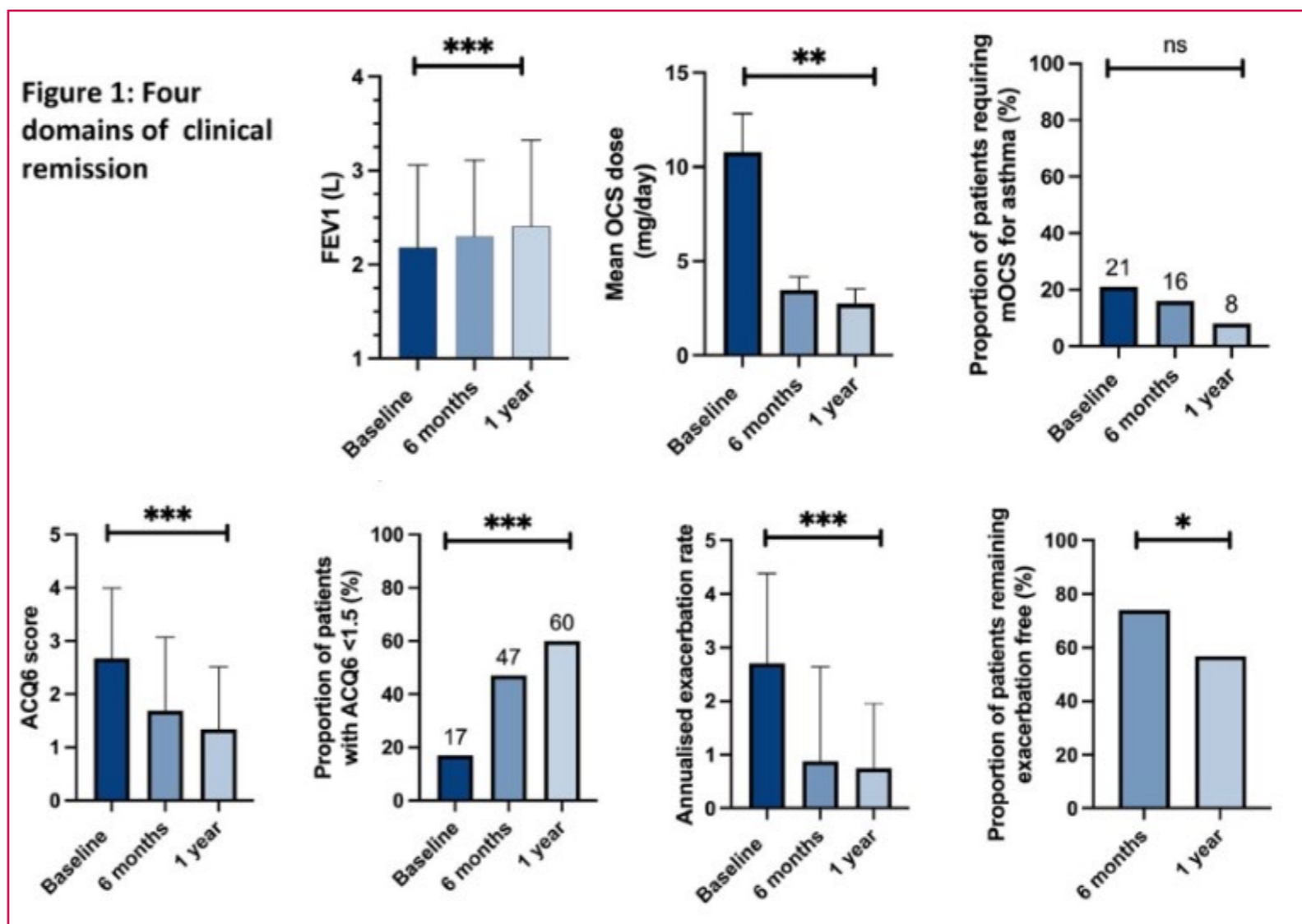
Il raggiungimento della remissione clinica era definito dal soddisfacimento delle condizioni seguenti: assenza di esacerbazioni, di necessità di ricorrere agli steroidi sistemici (OCS) di mantenimento, punteggio al test ACQ6 <1,5 e FEV1 stabile.

Sono stati inclusi nello studio 102 pazienti (53% donne, 64% atopici, 50% con insorgenza dell'asma in età pediatrica), di cui il 67% era passato a trattamento con tezepelumab dopo trattamento con un altro farmaco biologico.

Il FeNO mediana (IQR) al basale era pari a 45ppb (27-85) e la conta di eosinofili ematici (BEC) mediana (IQR) di 230 cellule/mcL (10-580).

Passando ai risultati, è emerso che, a distanza di un anno dall'inizio del trattamento: **(fig.1)**

- il 56,9% dei pazienti dello studio era libero da esacerbazioni di malattia
- la proporzione di pazienti che ha raggiunto un punteggio ACQ6 <1,5 è migliorata in modo significativo, passando dal 17% al basale al 60%



- la variazione media di FEV1 è risultata pari a +259 ml

Dei 21 pazienti che necessitavano della terapia di mantenimento con OCS al basale, solo 8 sono rimasti in terapia con questi farmaci dopo 6 mesi.

La mediana dei livelli di FeNO (IQR) è scesa da 46 ppb (27-85) a 25 ppb (17-37) ($p < 0,001$) mentre la conta di eosinofili ematici (BEC) si è ridotta da 230 cellule/ μ l (10-580) a 180 cellule/ μ l (113-320) ad un anno.

Nel complesso, il 33% dei pazienti reclutati nello studio ha raggiunto la remissione clinica. La remissione clinica è risultata associata con la presenza di poliposi nasale ($p = 0,01$) e un punteggio ACQ6 più basso al basale ($p < 0,001$). Inoltre, dai risultati di un'analisi multivariata è emerso anche che l'essere non-fumatore aumentava le possibilità di raggiungimento della remissione clinica.

Riassumendo

Nel complesso, lo studio ha dimostrato la capacità di tezepelumab di indurre risposte cliniche importanti in una co-

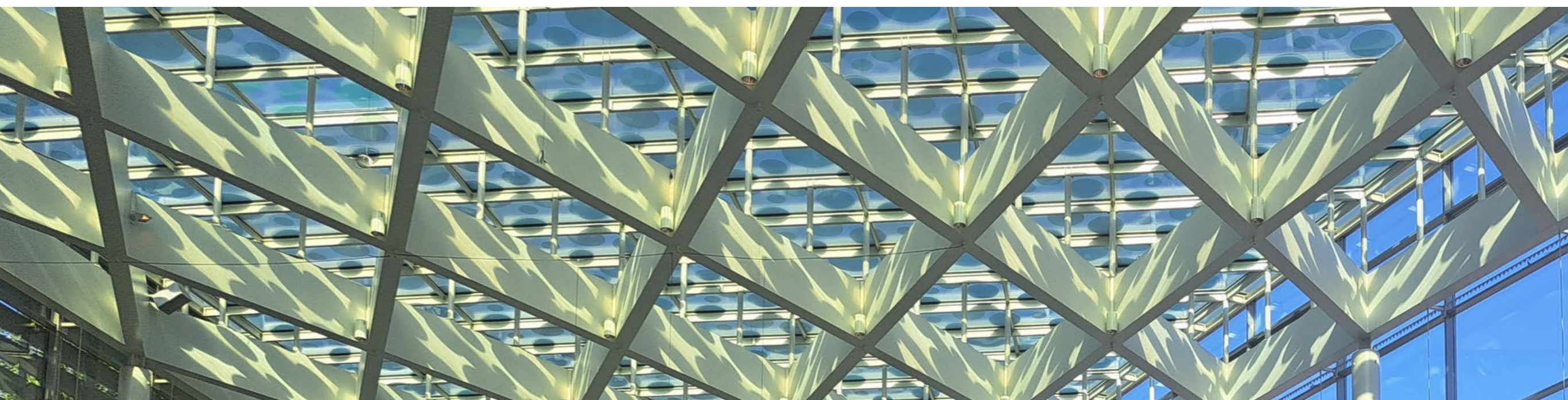
orte di pazienti in real life, in termini di sintomi riportati dal paziente, riacutizzazioni, utilizzo di OCS in mantenimento e funzione polmonare. Inoltre, un terzo dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica dopo un anno di trattamento con tezepelumab.

Nessuna associazione tra variazione livelli biomarcatori di tipo 2 e i tassi di riacutizzazione in pazienti trattati con l'anti-TSLP

Razionale e obiettivi dell'analisi degli studi PATHWAY e NAVIGATOR

Gli eosinofili ematici e i livelli di FeNO, espressione dell'infiammazione T2, rappresentano dei biomarcatori clinici noti nel predire gli outcome e la risposta alla terapia in pazienti con asma grave.

Non solo: livelli elevati di questi biomarcatori, sono predittivi di un andamento peggiore degli outcome di malattia, nonché di risposta migliore alla terapia con i farmaci biologici.



Fino ad ora, però, non era ancora stata approfondita la relazione tra le variazioni dei livelli di alcuni biomarcatori e la risposta a questi farmaci

Negli studi registrativi che hanno portato all'approvazione di tezepelumab nel trattamento dell'asma grave non controllato, il farmaco si è dimostrato in grado di ridurre le esacerbazioni asmatiche e di migliorare la funzione polmonare, il controllo dell'asma e la qualità della vita.

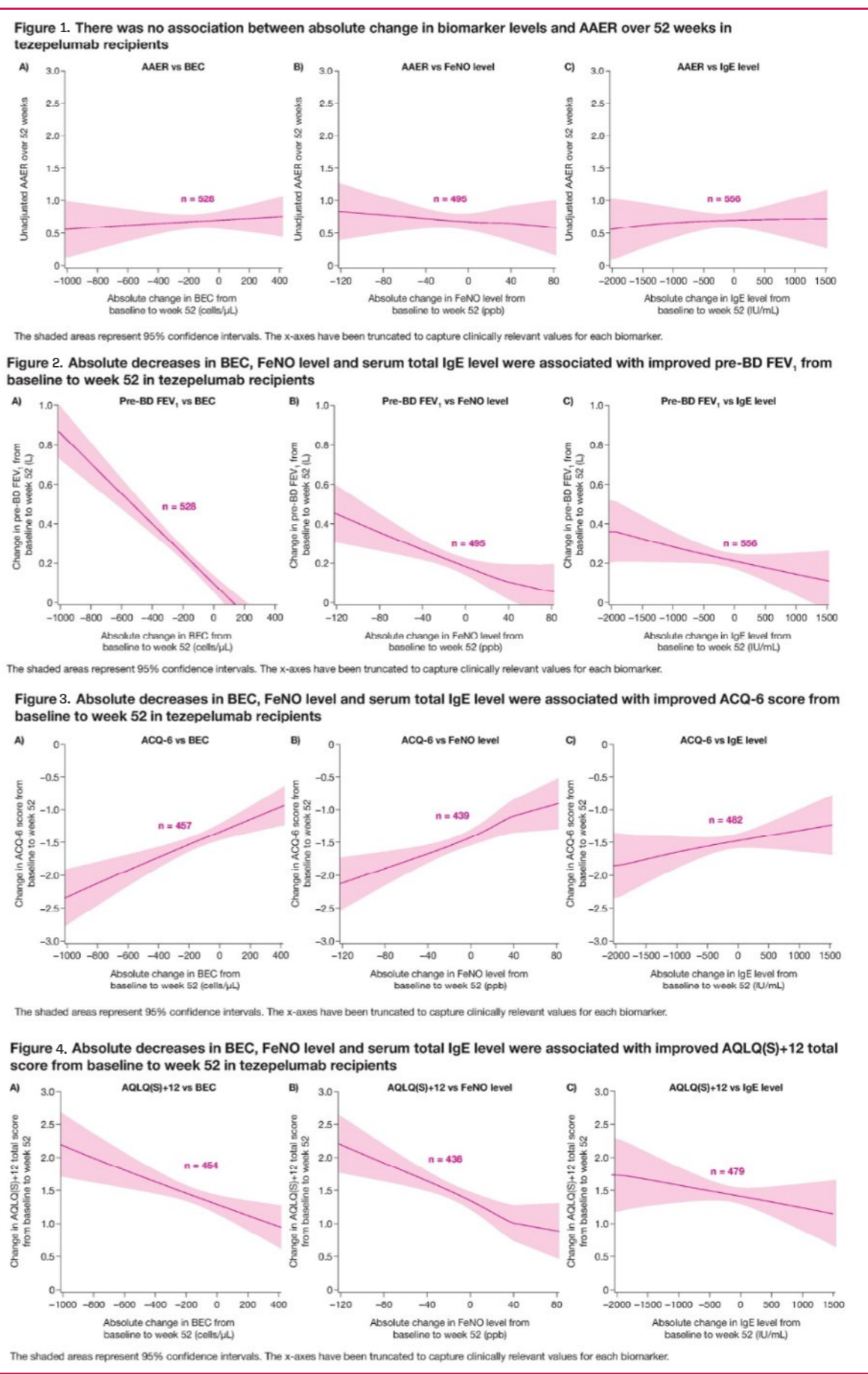
L'obiettivo di questa analisi post-hoc dei due trial clinici PATHWAY (di fase 2) e NAVIGATOR (di fase 3) è stato quello di valutare la relazione esistente tra la variazione assoluta dei livelli di alcuni biomarcatori e gli outcome di malattia asmatica.

Disegno dello studio e risultati principali

Nello specifico, i ricercatori sono ricorsi ad un'analisi di regressione per stimare le relazioni esistenti tra le variazioni assolute dei biomarcatori (conta degli eosinofili ematici, livelli di FeNO e livelli sierici di IgE) dal basale alla settimana 52 e i tassi annualizzati di esacerbazioni di asma (AAER), i livelli di FEV1 pre-broncodilatatore (BD), il punteggio riportato al questionario ACQ6 sul controllo dell'asma e quello riportato al questionario AQLQ sulla qualità della vita.

Dai risultati dell'analisi è emerso che, nei pazienti trattati con tezepelumab (**fig.2-5**):

- non è stata documentata l'esistenza di una relazione tra le variazioni assolute dei livelli di alcuni biomarcatori e gli AAER fino a 52 settimane
- le riduzioni assolute della conta degli eosinofili ematici (BEC), dei livelli di FeNO e dei livelli sierici totali di IgE sono risultati associati ad un miglioramento del controllo dell'asma (espresso mediante punteggio al test ACQ6) dal basale ad un anno
- le riduzioni assolute relative a BEC, ai livelli di FeNO e ai li-



velli sierici totali di IgE sono risultate associate ad un miglioramento dei livelli di FEV1 pre-BD dal basale a 52 settimane

- le riduzioni assolute relative a BEC, ai livelli di FeNO e ai livelli sierici totali di IgE sono risultate associate ad un miglioramento della qualità della vita (espresso mediante punteggio al test AQLQ) dal basale a 52 settimane

Implicazioni cliniche dei risultati

Nel complesso, i risultati di questa analisi post-hoc dei dati degli studi PATHWAY e NAVIGATOR sull'impiego di tezepelumab nel trattamento di pazienti con asma grave non controllato, suggeriscono che le variazioni dei livelli dei biomarcatori in corso di trattamento non dovrebbero essere utilizzate come predittori clinici di mancata risposta all'anti-TSLP.

In secondo luogo, le riduzioni assolute di maggiore entità di alcuni biomarcatori a 52 settimane - in particolar modo la conta degli eosinofili ematici e i livelli di FeNO - sono risultate associate a miglioramenti più importanti relativamente alla funzione polmonare, al controllo dei sintomi asmatici e alla qualità della vita. Quanto osservato potrebbe essere spiegato con l'associazione tra livelli più elevati al basale di questi biomarcatori e con un miglioramento delle risposte a questi endpoint.

Efficacia di Tezepelumab in pazienti con asma non-T2: risultati casistica

Razionale e obiettivi

La linfopoiatina timica stromale (TLSP) svolge un ruolo anche nell'asma non di tipo 2 (T2), la qual cosa rende questa citochina epiteliale un interessante target di trattamento. Il blocco della via di segnalazione guidata dal TSLP riduce un ampio spettro di biomarcatori e citochine associati all'infiammazione delle vie aeree.

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale diretto contro TSLP, che impedisce l'interazione con il recettore eterodimerico del TSLP; è stato ipotizzato che abbia dei possibili effetti positivi anche sul tasso di esacerbazioni, sulla funzione polmonare e sulla qualità della vita dei pazienti con asma che hanno bassi livelli di biomarcatori T2.

L'obiettivo di questa casistica è stato quello di valutare l'effetto clinico di tezepelumab in pazienti con asma non T2.

I risultati della casistica

La casistica, tutta al femminile, ha considerato pazienti adulte, di età compresa tra 18 e 68 anni, e con un BMI che variava da 19,90 a 39,80 kg/m².

Durante ogni visita (T0-T6), le pazienti erano state sottoposte ad un esame spirometrico della funzionalità polmonare

(FEV1) e a 2 questionari: il Questionario sul controllo dell'Asma (ACQ) e il Questionario sulla Qualità di Vita associata all'Asma (AQLQ).

Dopo il trattamento con tezepelumab, il FEV1 è migliorato per 6 pazienti su 8, mentre i punteggi ACQ e AQLQ sono migliorati, rispettivamente per 5 e 6 delle 8 pazienti della casistica (fig.6)

Implicazioni dei risultati

Questa è la prima casistica real life ad aver dimostrato che i pazienti con asma non-T2 traggono beneficio dal trattamento con tezepelumab per quanto riguarda la funzione polmonare, l'ACQ e l'AQLQ.

Bibliografia

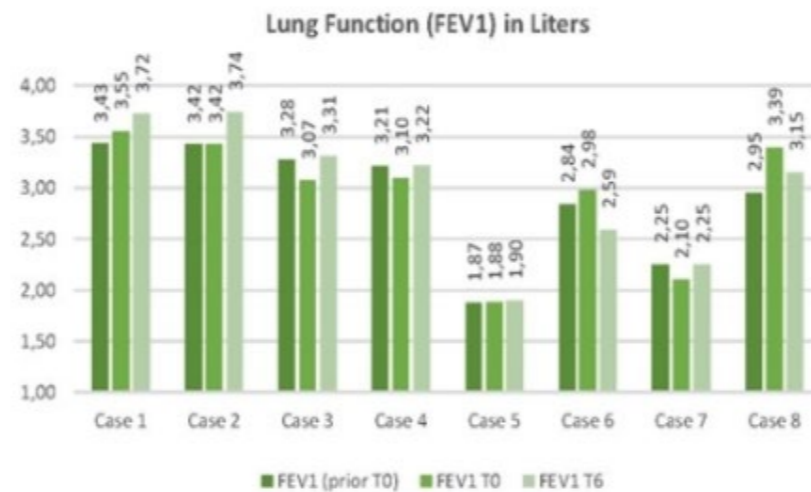
Gates J et al. Relationship between T2 suppression and clinical remission with tezepelumab in severe asthma. Poster ID 1195; ERS Congress 2024, Vienna

Jackson D et al. Biomarkers and phenotyping: a holistic approach to asthma treatment with tezepelumab. Poster ID 3559; ERS 2024, Vienna

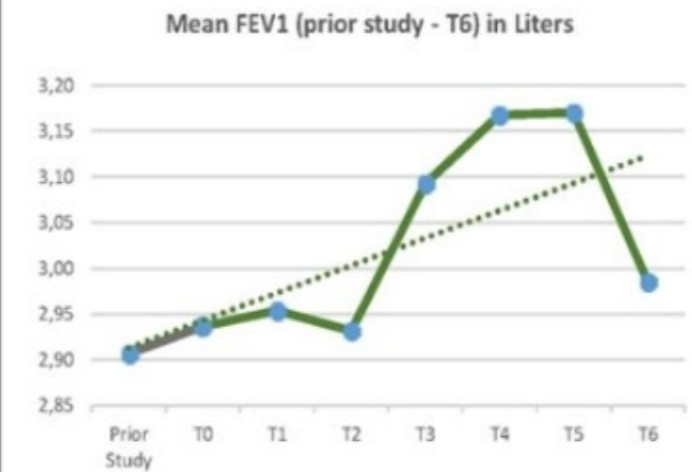
Chin-See-Chong T et al. Late Breaking Abstract - Clinical efficacy of Tezepelumab in pre-selected non-Type 2 asthma patients. Poster ID 4779; ERS 2024, Vienna

Figure 6. Clinical Results

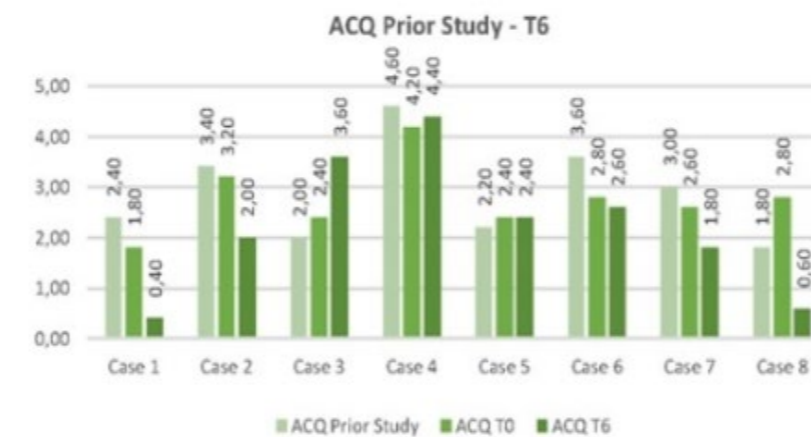
A. Lung function (FEV1) per patient over time



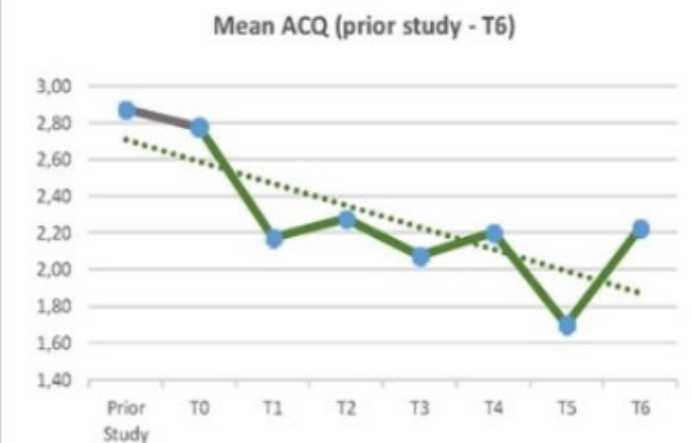
D. Mean Lung function (FEV1)



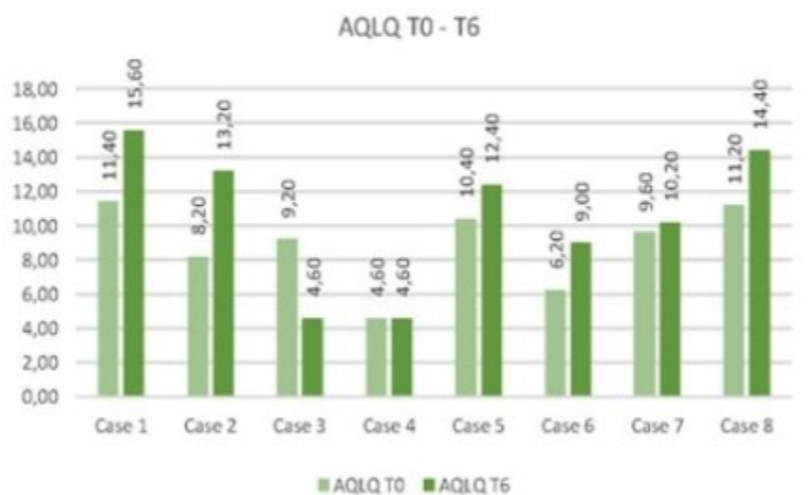
B. Asthma control (ACQ) per patient over time



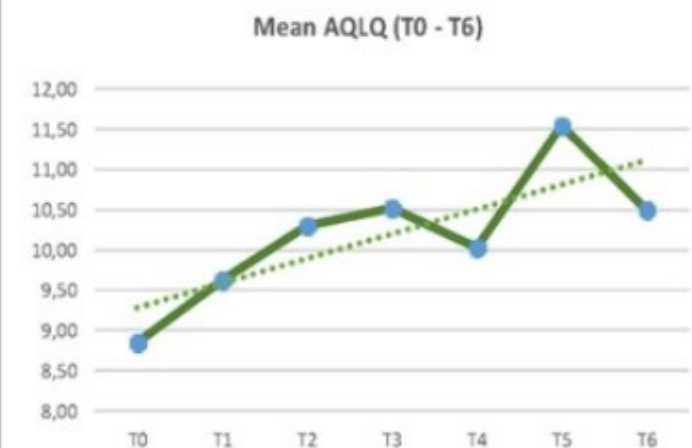
E. Mean Asthma control (ACQ)



C. Asthma control (AQLQ) per patient over time



F. Mean Asthma control (AQLQ)



Asma: la real life europea conferma efficacia di beclometasone/formoterolo extrafine in unico device. Studio NEWTON

I risultati ad interim dello studio osservazionale **NEWTON**, presentati al congresso ERS, hanno documentato sia un miglioramento del livello di aderenza alla terapia, sia un significativo miglioramento nel controllo dei sintomi dell'asma dopo 3 e 6 mesi di trattamento con BDP/FF 100/6 µg extrafine tramite NEXThaler.

Raggiunto dai nostri microfoni al congresso, il prof. **Fulvio Braido** (Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Genova), che ha presentato i risultati ad interim dello studio, ha affermato: "I risultati ci dicono che il trattamento con BDP/FF mediante device unico è efficace nella real life, sia utilizzato con l'approccio MART che come sola terapia di mantenimento, in linea con le preferenze del paziente. All'inizio del prossimo anno si avrà la pubblicazione completa dei dati dello studio NEWTON e non abbiamo dubbi che la loro pubblicazione sarà rilevante ai fini della pratica clinica quotidiana".

Le evidenze di real life nella gestione dell'asma

Nonostante i risultati positivi nel trattamento dell'asma riportati in letteratura, esiste ancora un divario rilevante tra i risultati degli studi clinici, in cui molti pazienti raggiungono il controllo dell'asma attraverso il trattamento farmacologico, e i dati epidemiologici, che suggeriscono che molti pazienti con asma trattati secondo la pratica clinica standard presentano ancora una malattia scarsamente controllata. Pertanto, sono necessari studi di vita reale per comprendere meglio il trat-

tamento dell'asma in popolazioni di pazienti più ampie e diversificate e identificare quali fattori nel contesto di vita reale sono associati a uno scarso controllo dell'asma.

Pochi studi osservazionali hanno analizzato l'efficacia e la sicurezza di BDP/FF in un contesto real world e, fino ad ora, nessuno studio osservazionale aveva valutato contemporaneamente l'impiego di BDP/FF DPI come terapia MART rispetto a quella di solo mantenimento in una popolazione reale, esaminando le preferenze dei pazienti.



prof. Fulvio Braido

Asma, real life europea conferma efficacia di beclometasone/formoterolo extrafine in unico device. Studio NEWTON

 **GUARDA IL VIDEO**

Per colmare questo gap è stato concepito lo studio NEWTON (NEXThaler in a rEal-World on The probability Of improving the asthma coNtrol status after 6 months of treatment study), uno studio osservazionale che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di BDP/FF DPI utilizzato nella pratica clinica in pazienti con asma non adeguatamente controllato, concentrandosi anche sugli effetti della strategia MART e sulla velocità di cambiamento della percezione di salute del paziente dopo l'inizio del BDP/FF Nexthaler®.

Lo studio NEWTON

Disegno

NEWTON è uno studio di coorte prospettico, multicentrico, osservazionale, condotto per stimare gli effetti della combinazione fissa BDP/FF somministrata tramite un DPI (Nexthaler®) in un contesto di real life. Lo studio ha coinvolto 57 centri di medicina respiratoria dislocati in sei Paesi europei (Francia, Germania, Ungheria, Italia, Romania e Spagna).

La popolazione dello studio era costituita da 650 pazienti adulti con asma non adeguatamente controllato, trattati con BDP/FF DPI 100/6 µg nella pratica clinica e seguiti per 6 mesi ciascuno.

Lo studio ha valutato anche simultaneamente due approcci diversi di trattamento: BDP/FF DPI MART rispetto a BDP/FF DPI solo come terapia di mantenimento e un trattamento al bisogno separato.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare la probabilità di migliorare lo stato di controllo dell'asma dei pazienti nel corso di 6 mesi di trattamento con BDP/FF DPI 100/6, utilizzando il questionario ACQ-5. Questo obiettivo è stato misurato come percentuale di pazienti che migliorano il loro punteggio ACQ-5 (da scarsamente controllato a non ben controllato né scarsamente controllato, da scarsamente controllato a ben controllato, da non ben controllato né scarsamente controllato a ben controllato) dal basale a 6 mesi.



BOX

La terapia inalatoria dell'asma con beclometasone/formoterolo extrafine mediante device unico alla luce delle linee guida GINA

La terapia inalatoria è considerata la pietra miliare della gestione dell'asma e le linee guida internazionali raccomandano la combinazione di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e β 2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), separatamente o in formulazione a dose fissa, nei pazienti che non raggiungono un sufficiente controllo dell'asma con i soli ICS.

La combinazione di ICS e formoterolo, un LABA, rappresenta l'opzione terapeutica preferita secondo le linee guida GINA, da utilizzare al bisogno per il sollievo dei sintomi nei pazienti con asma lieve (Fasi 1 e 2) e come terapia di mantenimento e al bisogno giornaliera (MART) per i pazienti con malattia da moderata a grave (Fasi 3, 4 e 5).

Beclometasone dipropionato (BDP)/formoterolo fumarato (FF) rappresenta una delle due combinazioni ICS-formoterolo raccomandate nel trattamento dell'asma da moderato a grave.

La formulazione extrafine di BDP/FF (v. box 1) contribuisce, inoltre, ad aumentare la deposizione dei principi attivi nelle vie aeree periferiche rispetto alle formulazioni non extrafini, consentendo ad una maggiore proporzione del farmaco inalato di raggiungere il suo bersaglio farmacologico nelle piccole vie aeree e riducendo l'esposizione sistemica.

L'approccio MART, che consiste nell'utilizzo di un singolo inalatore sia per la terapia di mantenimento che per quella

al bisogno, è attualmente considerato il "trattamento preferito" nelle linee guida GINA, così come nelle linee guida statunitensi.

Il regime MART è autorizzato con BDP/FF e si è dimostrato più efficace della combinazione di ICS e β 2-agonista a breve durata d'azione (SABA) al bisogno o di ICS-LABA più SABA al bisogno nel ridurre il rischio di esacerbazioni asmatiche gravi, fornendo al contempo livelli simili di controllo giornaliero dell'asma.

L'impiego di BDP/FF extrafine come terapia di mantenimento e al bisogno in un unico pMDI ha prolungato significativamente il tempo alla prima esacerbazione rispetto all'uso di BDP/FF per il mantenimento e di salbutamolo come trattamento al bisogno (209 giorni vs 134 giorni; $p=0,0005$), pur presentando un profilo di tollerabilità simile.

Un altro vantaggio dell'utilizzo di un singolo inalatore per la MART è che semplifica la gestione dell'asma, migliorando potenzialmente l'aderenza del paziente al trattamento. Inoltre, il regime MART condotto con DPI, oltre a semplificare la terapia e a ridurre le riacutizzazioni, può ridurre direttamente le emissioni di gas serra sostituendo i SABA come trattamento al bisogno.

Innovatività del device inalatorio NEXThaler®

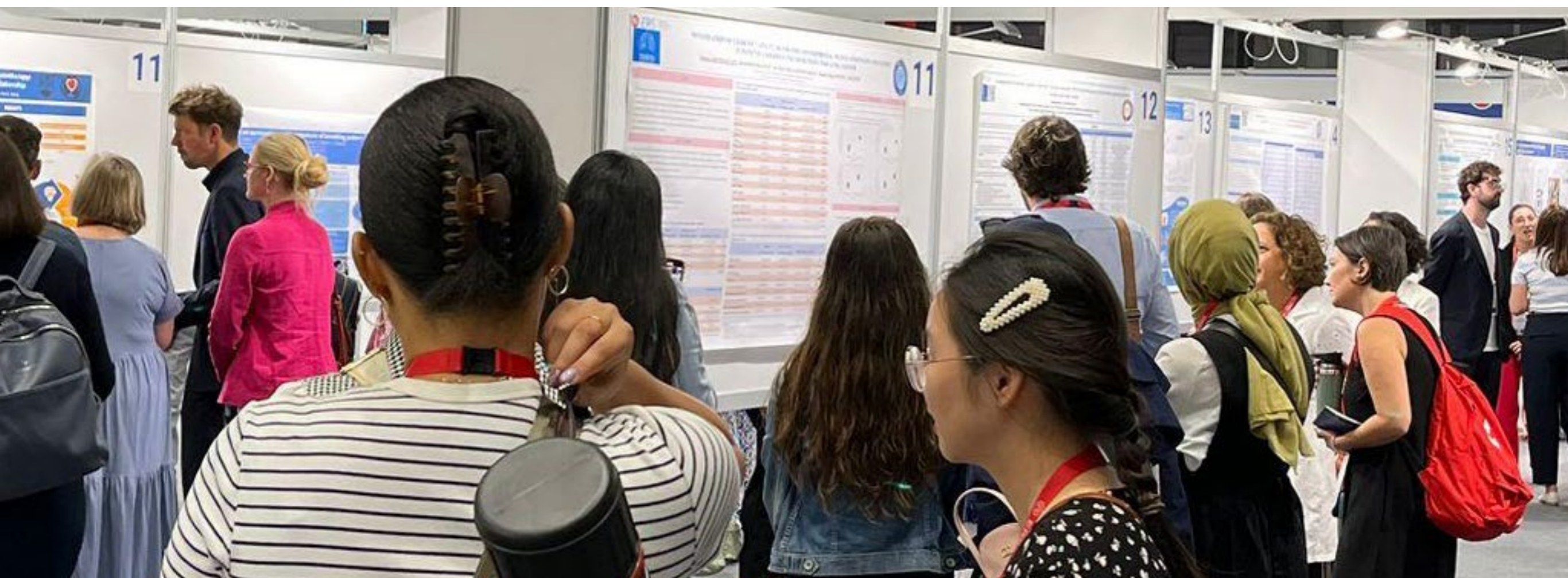
NEXThaler® è un inalatore a polvere secca (DPI) con BDP/

FF extrafine che presenta diverse caratteristiche uniche e originali e sistemi di feedback che facilitano il controllo del paziente sull'intero processo di inalazione.

Le principali soluzioni tecniche innovative presentate da questo DPI sono:

- Il sistema BAM (breath-actuated mechanism) ritarda l'erogazione del farmaco fino a quando il flusso inspiratorio del paziente non è adeguato (>35 L/min) per staccare le particelle di farmaco dal supporto di lattosio. Ciò riduce l'emissione di particelle di grandi dimensioni (>5 μm), aumenta la frazione terapeutica disponibile di particelle fini e favorisce la deposizione del farmaco principalmente nel tratto respiratorio inferiore

- Le prestazioni indipendenti dal flusso inalatorio consentono di erogare una dose costante di farmaco durante l'inspirazione, indipendentemente dalla velocità del flusso inspiratorio (range, 35-90 L/min)
- Un triplo sistema di feedback assicura la corretta assunzione del dosaggio. Esso comprende un click, che conferma l'attivazione del sistema BAM quando il flusso inspiratorio supera i 35 L/min; un contatore di dosi unitarie che non indica semplicemente il numero di dosi rimanenti nell'inalatore, ma costituisce un vero e proprio "contatore di inalazioni"; e un carrier di lattosio, il cui sapore conferma che l'inalazione è stata completata
- La formulazione extrafine consente di distribuire le particelle di farmaco in tutto l'albero bronchiale.



Gli obiettivi secondari dello studio hanno valutato gli effetti e il profilo di sicurezza di BDP/FF DPI a 3 e 6 mesi. In breve, gli effetti di BDP/FF DPI sono stati misurati in termini di miglioramenti dell'ACQ-5, cambiamenti nei parametri di funzionalità polmonare, qualità della vita, aderenza al trattamento, soddisfazione del paziente nei confronti dell'inalatore (attraverso un questionario a tre item) e incidenza di esacerbazioni asmatiche dopo 3 e 6 mesi di trattamento.

La sicurezza di BDP/FF DPI è stata misurata in termini di insorgenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi, reazioni avverse al farmaco, interruzione del trattamento per qualsiasi motivo e insorgenza di situazioni particolari durante lo studio.

Analisi ad interim dello studio NEWTON

Lo studio è stato appena concluso e si prevede la pubblicazione dei dati completi il prossimo anno. Al congresso ERS sono state presentate due analisi ad interim che hanno valutato l'effetto del trattamento sull'aderenza al trattamento e il controllo dell'asma.

Di seguito una breve disamina delle due analisi.

Prima analisi ad interim: effetto del trattamento sull'aderenza al trattamento

In questa analisi è stato valutato l'endpoint secondario dell'aderenza al trattamento in pazienti asmatici non adeguatamente controllati in trattamento con BDP/FF 100/6 µg mediante device NEXThaler.

L'aderenza è stata valutata con il Test di Aderenza agli Inalatori (TAI-12) a 12 item dopo 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia.

Su 345 pazienti considerati valutabili per questa analisi, 278 e 205 hanno completato il TAI-12 rispettivamente alle visite di fol-

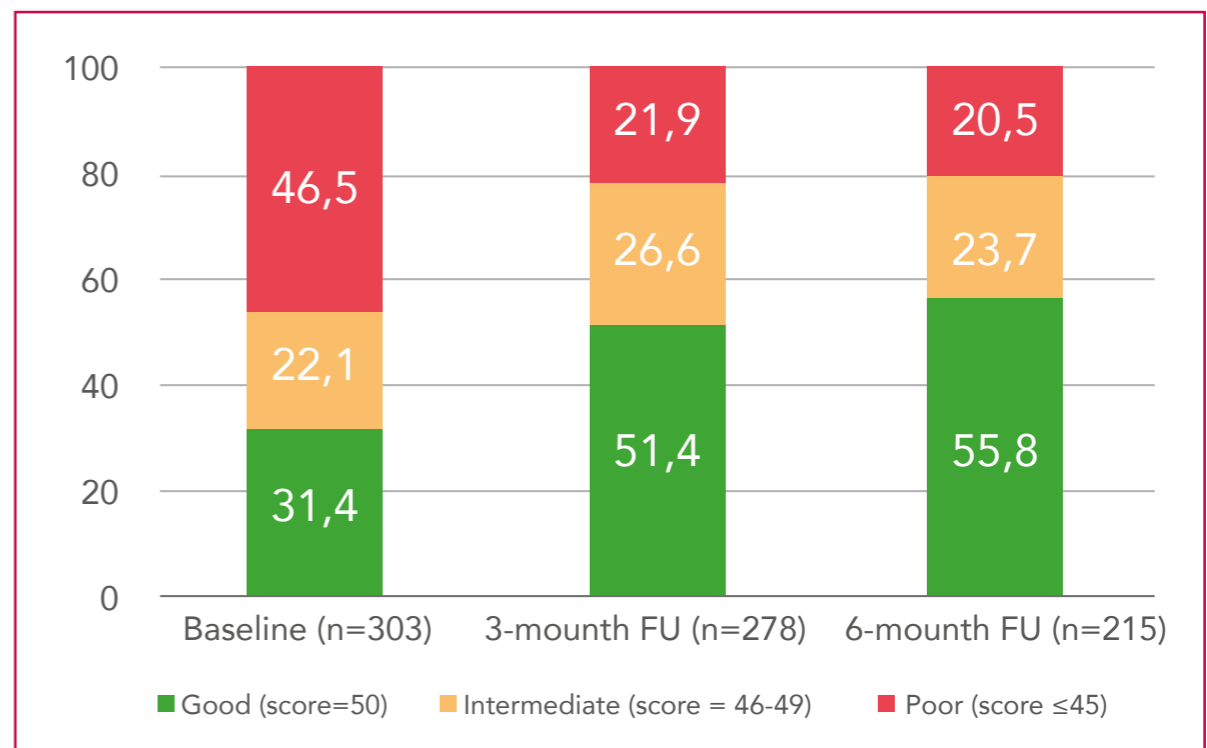
low-up a 3 e 6 mesi, ed è emerso un miglioramento significativo del punteggio TAI ($p > 0,0001$) dal basale a 3 e 6 mesi (**fig. 1**).

Seconda analisi ad interim: effetto del trattamento sul controllo dell'asma

In questa analisi è stato valutato il controllo dell'asma con il punteggio ACQ-5 (punteggi: 0 [totalmente controllato], 6 [estremamente poco controllato]) dopo 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato (BDP/FF) 100/6 µg inalatore a polvere secca tramite NEXThaler®.

Su 345 pazienti, il 68,4% è stato sottoposto a trattamento secondo il regime MART, mentre il 31,6% solo con il trattamento di mantenimento.

Rispettivamente, 328 e 247 pazienti hanno completato il questionario ACQ-5 alle visite a 3 e 6 mesi. Il miglioramento del controllo dell'asma è stato raggiunto nel 62,8% (n=206) e 69,2% (n=171) dei pazienti trattati dopo 3 e 6 mesi di trattamento, rispettivamente.



Asma grave eosinofilico, benralizumab efficace precocemente su controllo malattia e su raggiungimento della remissione.

Studio XALOC-2

I risultati di **XALOC-2**, uno studio internazionale di *real life* presentato nel corso del recente congresso ERS, hanno documentato l'efficacia di **benralizumab** (un anticorpo monoclonale che si lega direttamente al recettore alfa di IL-5) nell'indurre miglioramenti clinicamente significativi dei sintomi dell'asma già a partire da una settimana dall'inizio del trattamento con il farmaco biologico, nel preservare e migliorare i benefici sulla sintomatologia nell'arco di un anno [1], e di consentire il raggiungimento della remissione di malattia [2].

Razionale e obiettivi dello studio

L'asma grave, come è noto, è caratterizzato da un cattivo controllo della sintomatologia, da episodi frequenti di riacutizzazione e da un'accelerazione del declino della funzione polmonare, nonostante l'aderenza ad una terapia inalatoria a dosaggi elevati, oppure da un adeguato controllo dell'asma raggiunto solo quando si assumono quotidianamente steroidi orali (OCS).

Nel corso del tempo, si stanno accumulando dati prospettici di *real life*, relativi alle variazioni precoci e a lungo termine del controllo della sintomatologia asmatica con i farmaci a disposizione dell'armamentario terapeutico dell'asma grave.

Spiega ai nostri microfoni il prof. **Girolamo Pelaia** (Ordinario di Malattie Respiratorie, Università della Magna Graecia): "I grandi trial randomizzati controllati, che sono fondamentali per consentire l'approvazione di un nuovo farmaco da parte degli enti regolatori, presentano un limite, rappresentato dall'applicazione di criteri molto severi di inclusione e di esclusione; ciò non consente l'accesso di molti pazienti a questi studi, pazienti che, invece, è possibile reclutare nella *real life*, nella pra-



prof. Girolamo Pelaia

Asma grave, importanza degli studi di real life: focus su impiego benralizumab nello studio XALOC-2

 **GUARDA IL VIDEO**

tica clinica reale giornaliera, senza limitazioni. Con gli studi di *real life*, pertanto, è possibile osservare risultati di efficacia che superano quelli degli stessi trial registrativi, valorizzando ulteriormente l'efficacia del farmaco studiato”.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che blocca il recettore dell'IL-5. Legandosi quindi alla superficie cellulare degli eosinofili e dei basofili, oltre a inibire l'azione di IL-5 provoca anche un effetto di “antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity” con conseguente apoptosi degli eosinofili.

È attualmente approvato come trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma eosinofilo grave (SEA) in un certo numero di Paesi, tra cui Stati Uniti, UE e Giappone.

Con questo nuovo studio di real life, lo studio XALOC-2, è stata valutata l'effectiveness di benralizumab sul controllo della sintomatologia asmatica da 1 a 56 settimane dall'inizio del trattamento con il farmaco biologico (1) e descritta la remissione clinica dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento (2).

Disegno dello studio XALOC-2

“Lo studio XALOC-1 – ricorda Pelaia - presentato lo scorso anno, era un'analisi integrata di dati retrospettivi di pazienti provenienti dalla real life residenti in Canada, Italia, Portogallo Spagna e Regno Unito; lo studio aveva valutato i tassi annuali di esacerbazione (AER), l'impiego di steroidi orali come terapia di mantenimento (mOCS) e alcuni outcome riferiti dai pazienti (PRO) relativi all'asma (espressi sotto forma di punteggi) - test ACQ-6 a 6 item o test ACT di controllo dell'asma.

Lo studio XALOC-2, invece, si differenzia dal precedente in quanto analisi integrata osservazionale multicentrica. a braccio singolo, di dati prospettici relativi a pazienti con SEA provenienti da 4 Paesi (Belgio, Canada, Germania and Svizzera),



valutati fino a 56 settimane dall'inizio del trattamento con benralizumab”.

La valutazione del controllo dell'asma è stata effettuata ricorrendo al questionario ACQ, il cui punteggio misura sia il controllo dell'asma (controllo dei sintomi e del rischio di eventi avversi) che le variazioni di questo outcome, che si manifestano spontaneamente o a seguito di un trattamento (benralizumab in questo caso).

I ricercatori hanno calcolato i punteggi ACQ durante le visite di controllo al basale e nelle settimane 1, 2, 4, 8, 24 e 56.

Questa analisi integrata ha valutato le seguenti variazioni longitudinali del punteggio ACQ in termini di:

- Variazione rispetto al basale
- Miglioramenti clinicamente significativi: proporzione di pazienti con differenza minima clinicamente importante (MCID) o doppia (2xMCID) di questo punteggio [Ndr: la MCID si riferisce alla variazione più piccola osservata del punteggio ACQ (riduzione $\geq 0,5$ punti) che porta ad una variazione della gestione medica del paziente]
- Pazienti stratificati in base alla risposta al trattamento (pazienti ben controllati, parzialmente controllati, scarsamente controllati)

Risultati principali

Su 535 pazienti considerati nello studio (età mediana: 58 anni; 49% donne), il punteggio medio (SD) ACQ al basale (BL) era pari a 3,0 (1,2), per poi scendere a 1,5 (1,2) alla 56a settimana.

Il miglioramento di entità maggiore del punteggio ACQ si è verificato tra il basale e la 1° settimana ed è ulteriormente migliorato fino alla 56a settimana (**fig.1**).

Miglioramenti clinicamente significativi (differenza minima clinicamente importante [MCID]=-0,5) sono stati osservati nel 58% dei pazienti dello studio (282/486) alla 1° settimana di trattamento.

Alla 56a settimana, il 79% (276/351) ha sperimentato un miglioramento $\geq 1 \times \text{MCID}$, e il 62% (218/351) un miglioramento $\geq 2 \times \text{MCID}$.

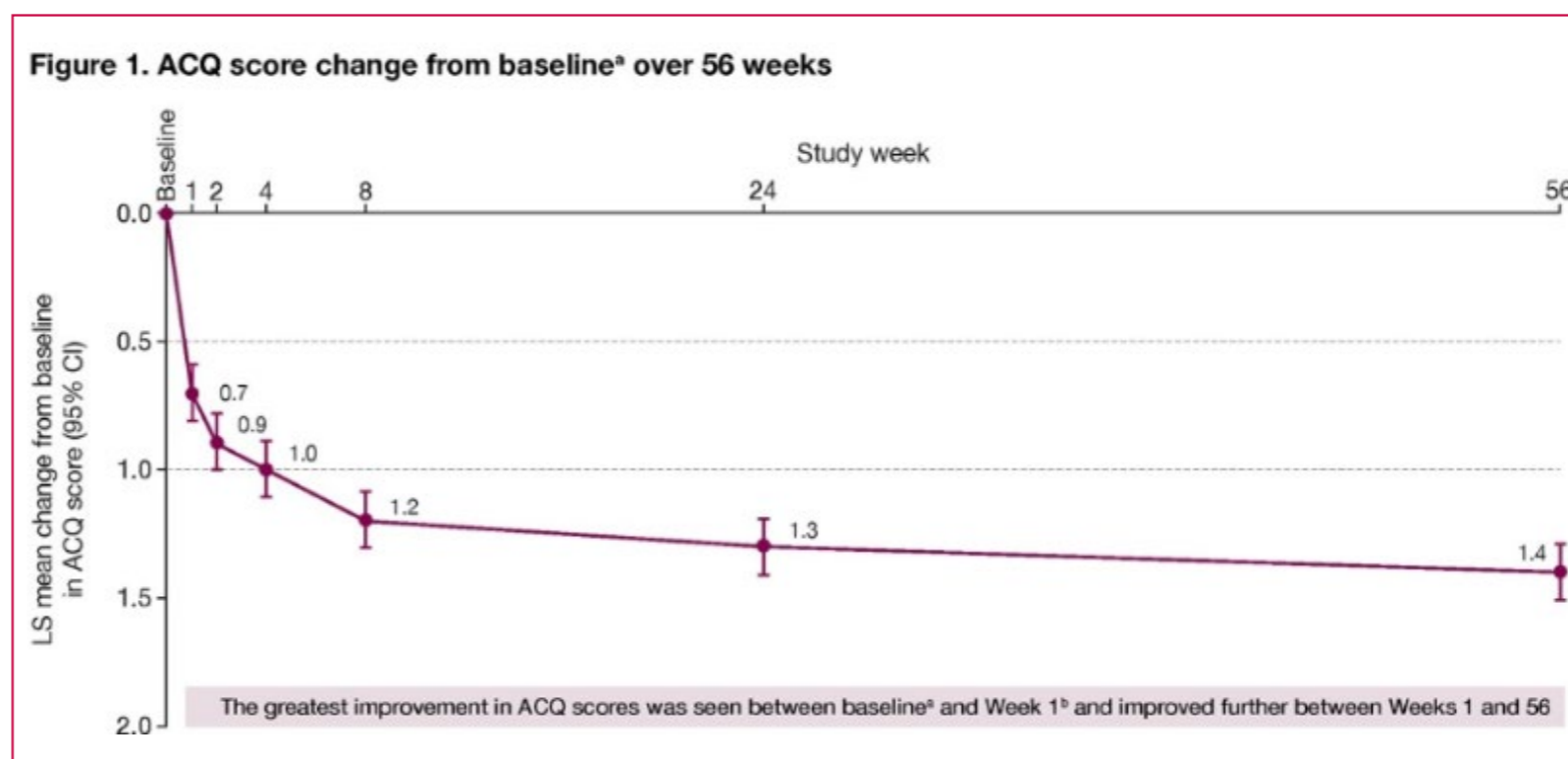
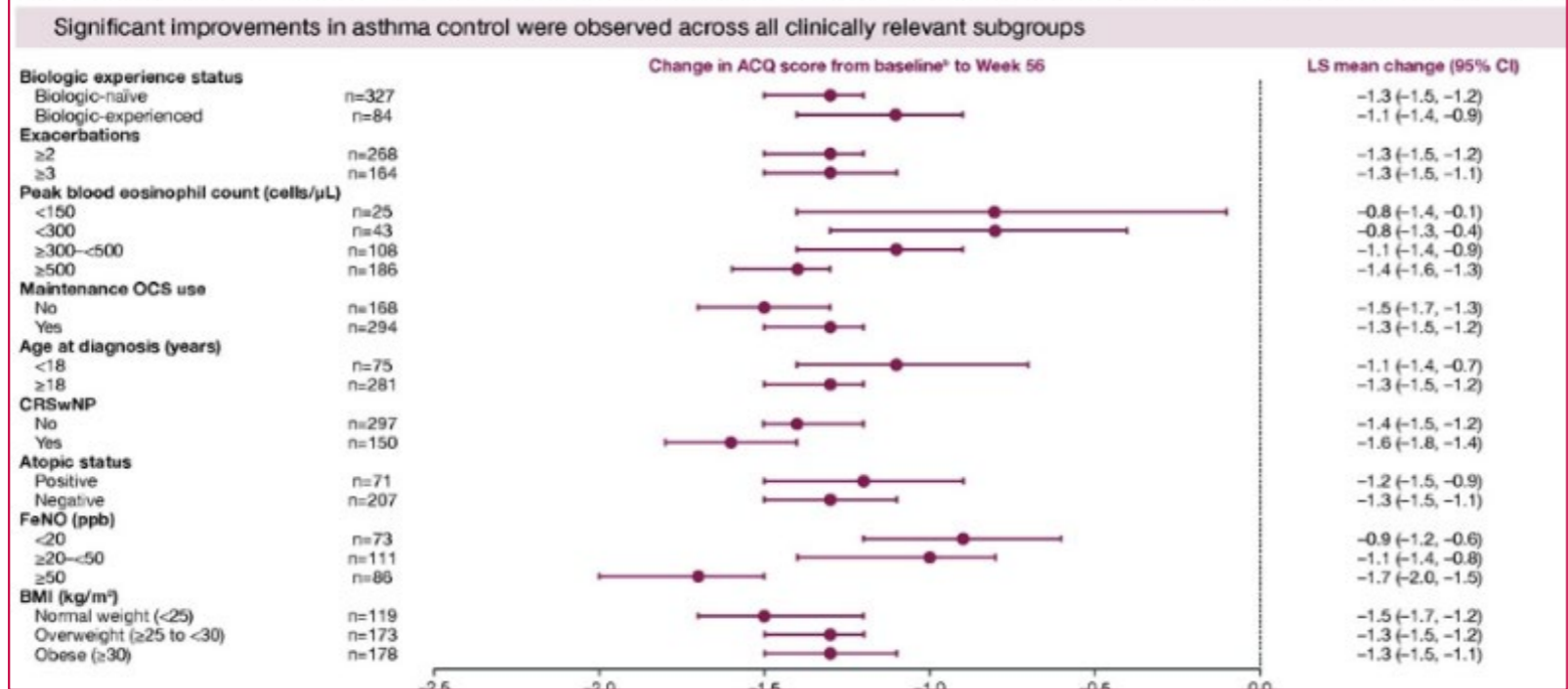


Figure 2. ACQ score change from baseline over 56 weeks by clinically relevant baseline characteristic subgroups



Da ultimo, in tutti i sottogruppi caratteristici al basale clinicamente rilevanti, è stato osservato un miglioramento significativo del controllo dell'asma (**fig.2**).

XALOC-2, infine, ha dimostrato come, dopo un anno di trattamento, la remissione clinica possa essere un obiettivo terapeutico raggiungibile nella pratica clinica con benralizumab: il trattamento con il farmaco biologico, infatti, si è dimostrato in grado anche di abbattere il rischio di nuove riacutizzazioni di malattia e di ridurre la necessità di ricorrere all'impiego degli OCS.



Asma grave: dal trattamento dei sintomi e dal controllo di malattia al raggiungimento della remissione clinica

L'introduzione dei farmaci biologici ha migliorato significativamente il trattamento di alcuni pazienti, in particolare quelli refrattari alle terapie inalatorie esistenti.

Questi farmaci hanno dimostrato di avere effetti *disease modifying*, simili a quelli osservati con i farmaci biologici utilizzati nelle patologie reumatologiche. Di conseguenza, sta emergendo un nuovo obiettivo terapeutico: la remissione clinica. Questo obiettivo, insieme al controllo della malattia e alla riduzione delle crisi respiratorie asmatiche, può migliorare gli outcome clinici e la qualità della vita, oltre a prevenire danni fisiologici, grazie alle proprietà *disease-modifying* di questi farmaci, come osservato in altre aree terapeutiche.

“Ad oggi – ha ricordato ai nostri microfoni il prof. Giorgio Walter Canonica (Professore di Medicina Respiratoria, Humanitas University, Rozzano -MI), non esiste ancora una definizione condivisa di remissione clinica nell'asma. Una consensus Delphi, che si è proposta di sondare il grado di consenso sulla definizione di remissione dell'asma grave in corso di trattamento, grazie al contributo di un gruppo di esperti appartenenti al registro pazienti del SANI (Severe Asthma Network Italia), definisce la remissione clinica come un outcome composito dato dal soddisfacimento di un criterio chiave (il ricorso agli steroidi orali non più necessario) e di due o tre criteri seguenti:

- assenza di sintomi asmatici
- assenza di esacerbazioni asmatiche
- funzione polmonare stabile

Se vengono soddisfatti due di questi criteri (oltre al criterio del ricorso agli steroidi non necessario) si è in presenza di remissione parziale. Se vengono soddisfatti tutti i 3 criteri summenzionati (oltre al criterio del ricorso agli steroidi non necessario) si parla di remissione completa”.

“Ciò – continua Canonica- ha ricadute pratiche sul prosieguo della terapia in atto nel senso che, se un paziente non raggiunge la remissione clinica, è possibile prendere in considerazione lo switch terapeutico ad un altro farmaco biologico, mentre se ha una remissione parziale o completa si può valutare la continuazione della terapia con il farmaco biologico in uso o lo step-down della terapia inalatoria, rispettivamente”.



Professor Giorgio Walter Canonica

Remissione nell'asma severo: un nuovo obiettivo terapeutico raggiungibile con i farmaci biologici

 **GUARDA IL VIDEO**

“Alla luce di quanto detto – conclude – benralizumab ha tutte le carte in regola per essere considerato un farmaco in grado di indurre la remissione clinica e i dati delle diverse analisi di real life sull’impiego di questo farmaco biologico ne danno ogni giorno conferma”.

Bibliografia

Canonica GW et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Aug 7:S2213-2198(23)00816-4.

Lommatzsch M et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. Lancet. 2022; 399: 1664-1668

Il commento allo studio

In conclusione, dai risultati dello studio XALOC-2 è emerso che i miglioramenti clinicamente significativi nel controllo dei sintomi dell’asma a seguito del trattamento con benralizumab iniziano a partire da 1 settimana dall’inizio della terapia con il farmaco biologico o anche prima e tendono ad aumentare ulteriormente nel corso di un anno.

Inoltre, tali benefici sono stati osservati nell’intera popolazione e sono risultati sovrapponibili in alcuni sottogruppi chiave importanti per le decisioni terapeutiche da intraprendere nella pratica clinica quotidiana (pazienti stratificati per numero di esacerbazioni, conta di eosinofili, terapia di mantenimento con OCS, età alla diagnosi, presenza di rinosinusite cronica con poliposi nasale, atopia, livelli di FeNO).

“XALOC-2 – aggiunge Pelaia – pur diverso, nel disegno, dallo studio osservazionale retrospettivo XALOC-1 in quanto di tipo prospettico, ha confermato i risultati di efficacia di benralizumab relativi al raggiungimento della remissione clinica nell’asma grave, basati sul miglioramento del controllo dei sintomi (valutato mediante il questionario ACQ), nonché sull’azzeramento delle riacutizzazioni e la riduzione d’impiego degli OCS. Questo studio, inoltre, ha aggiunto un dato molto importante relativo alla rapidità con cui si è acquisito il miglioramento del controllo dei sintomi, valutato mediante il questionario ACQ”.

“Infine – conclude – i dati di XALOC-2 hanno trovato conferma anche in una nostra casistica di pazienti, nella quale è stato dimostrato – questa volta nell’arco temporale di 2 anni e attraverso uno studio retrospettivo – il raggiungimento della remissione dell’asma grave in termini clinico funzionali, aggiungendo al controllo dei sintomi, all’azzeramento delle riacutizzazioni d’impiego di CS orali, anche il miglioramento significativo della funzione respiratoria. Ciò, nel complesso, dimostra la possibilità di perseguire con successo l’obiettivo della remissione protratta dell’asma, un risultato straordinario per i nostri pazienti che cambia completamente la qualità di vita e le prospettive terapeutiche a medio e lungo termine”.

Bibliografia

Dupont L et al. Early and continued asthma control improvement in patients with severe eosinophilic asthma (SEA) over 1 year post benralizumab initiation: real-world XALOC-2 programme. Poster ID 5358; ERS 2024, Vienna

Lommatzsch M et al. Clinical remission by BMI in patients with severe eosinophilic asthma (SEA) over 1 year post benralizumab: real-world XALOC-2 programme; Poster ID 3932; ERS 2024, Vienna

Asma, l'anti IL-5 long acting depemokimab dimezza le esacerbazioni. Si dà ogni 6 mesi

Presentati alla ERS e pubblicati simultaneamente sul *New England Journal of Medicine* i risultati completi degli studi clinici di fase III SWIFT-1 e SWIFT-2 che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di depemokimab rispetto al placebo in adulti e adolescenti con asma grave con infiammazione di tipo 2 caratterizzata da un aumento della conta degli eosinofili nel sangue.

SWIFT-1 e **SWIFT-2** sono studi duplicati con gli stessi endpoint primari e secondari. Entrambi gli studi hanno raggiunto i loro endpoint primari con riduzioni statisticamente importanti nel tasso annualizzato di esacerbazioni clinicamente significative (attacchi d'asma) nell'arco di 52 settimane rispetto al placebo, con l'analisi aggregata pre-specificata che mostra una significativa riduzione del 54% delle esacerbazioni [Rate Ratio 0,46, 95% CI, 0,36 - 0,59, $p < 0,001$] (AER depemokimab = 0,51 esacerbazioni all'anno rispetto al placebo = 1,11).

Nell'analisi aggregata di SWIFT-1 e SWIFT-2, c'è stata una riduzione del 72% [RR 0,28, 95% CI 0,13 - 0,61, $p = 0,002$] (AER: depemokimab = 0,02 rispetto al placebo = 0,09) nell'endpoint secondario di esacerbazioni clinicamente significative che richiedono ospedalizzazione o visita al pronto soccorso rispetto al placebo. Poiché l'analisi aggregata di SWIFT-1 e SWIFT-2 non ha effettuato il controllo per le comparazioni multiple, i risultati con un valore p significativo ($<0,05$) sono definiti nominalmente significativi. Nei singoli studi, gli endpoint secondari che valutavano la qualità della vita o la misurazione basata sui sintomi hanno mostrato miglioramenti ma non hanno raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo.

La prevenzione delle esacerbazioni, un rischio noto di ospedalizzazione e causa di danni polmonari cumulativi e progressione della malattia, è da tempo un obiettivo del trattamento e della cura dell'asma. La soppressione continuativa dell'infiammazione di tipo 2, un fattore tipico delle esacerbazioni, potrebbe aiutare a cambiare il corso della malattia. La possibilità di intervalli di dosaggio prolungati potrebbero rappresentare un vantaggio nel superare le barriere come aderenza o frequenti appuntamenti medici, nel raggiungimento di risultati ottimali.

Kaivan Khavandi, SVP, Global Head of Respiratory/Immunology R&D, ha affermato: "Con un programma di dosaggio di sole due iniezioni all'anno, depemokimab ha il potenziale per essere il primo biologico a durata d'azione ultra-lunga approvato con dosaggio di sei mesi. Ciò potrebbe offrire ai medici e a milioni di pazienti con asma grave un'opzione che fornisce rassicurazioni sulla soppressione sostenuta nel tempo di un marcatore chiave dell'infiammazione di tipo 2 e una riduzione del tasso di esacerbazioni e ospedalizzazioni, l'obiettivo di trattamento fondamentale nell'asma".

David Jackson, FRCP, MSc, PhD, autore principale di SWIFT-1 e SWIFT-2, professore di medicina respiratoria al King's College di Londra e responsabile clinico per l'asma grave presso gli ospedali Guy's e St Thomas' di Londra, ha affermato: "Come medico, è incoraggiante vedere i risultati di una ricerca che potrebbe far evolvere la gestione dell'asma grave. Per me, prevenire le esacerbazioni e in particolare quelle che portano a ricoveri ospedalieri è una priorità di trattamento per le perso-

ne che visito con asma grave. Non solo le esacerbazioni sono traumatiche per i pazienti e contribuiscono a esercitare pressioni sui sistemi sanitari/ospedalieri, ma ogni esacerbazione può causare cambiamenti irreversibili al tessuto dei polmoni che nel tempo possono portare alla perdita permanente della funzionalità polmonare e rendere la respirazione del paziente progressivamente più difficile”.

Meccanismo di azione

Depemokimab è il primo biologico a durata d'azione ultra-lunga ad essere valutato in studi di fase III; ha un'elevata affinità di legame e potenza per l'interleuchina-5 (IL-5), che consentirà intervalli di dosaggio di sei mesi per i pazienti con asma grave. L'IL-5 è una citochina (proteina) chiave nell'infiammazione di tipo 2, in genere rilevata da un aumento della conta degli eosinofili nel sangue¹. Oltre l'80% delle persone con asma grave presenta un'infiammazione di tipo 2 come patobiologia sottostante del loro asma. L'identificazione di queste persone potrebbe guidare i medici nell'avvio del trattamento corretto per il tipo di asma dell'individuo, contribuendo così a ridurre il rischio di esacerbazioni.

Buona sicurezza e tollerabilità

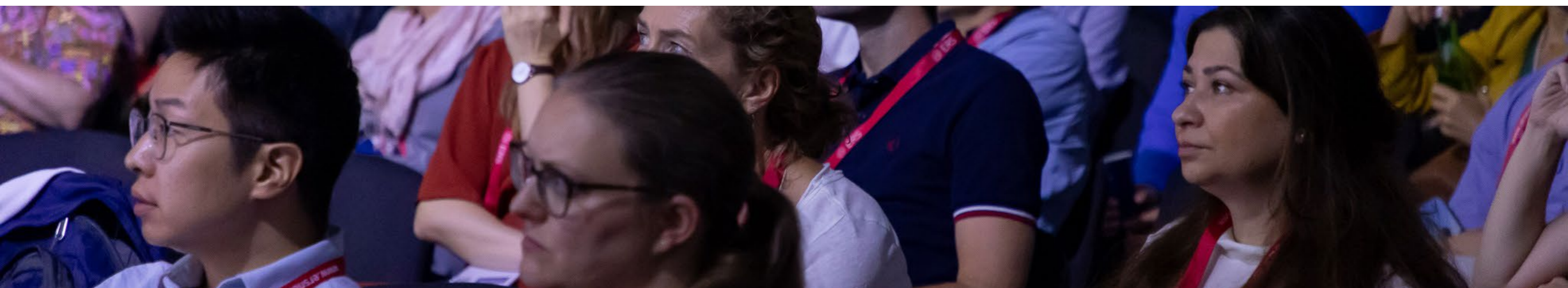
La percentuale di pazienti che hanno manifestato un evento avverso (EA) è stata simile tra il gruppo depemokimab e pla-

cebo in SWIFT-1 (depemokimab = 73%, placebo = 73%) e SWIFT-2 (depemokimab = 72%, placebo = 78%). Nessun decesso o AE gravi sono stati determinati come correlati al trattamento dello studio da parte dell'investigatore.

La sperimentazione è stata condotta durante un periodo di elevata prevalenza di COVID e questi eventi sono stati registrati come i più comuni eventi avversi (AE) nei gruppi¹. Non c'era alcuna differenza nelle segnalazioni di COVID tra coloro che ricevevano depemokimab o placebo in SWIFT-1 (depemokimab = 20%, placebo = 22%) e SWIFT-2 (15% sia per depemokimab che per placebo)¹. La rinofaringite, un altro nome per il comune raffreddore, era il secondo AE più comune nell'analisi aggregata. La percentuale di pazienti che hanno manifestato un AE di rinofaringite era inferiore nel gruppo depemokimab rispetto al gruppo placebo in SWIFT-1 (depemokimab = 12%, placebo = 19%) e in SWIFT-2 (depemokimab = 13%, placebo = 21%). L'analisi di sicurezza dei dati continua come parte degli studi di estensione in aperto.

Bibliografia

Jackson DJ, et al. Six Monthly Depemokimab in Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype. NEJM. Published on September 9 at NEJM.org DOI: 10.1056/NEJMoa2406673



Dopo 6 mesi, il 74,5% (n=184) dei pazienti ha raggiunto un miglioramento minimo clinicamente importante del punteggio ACQ-5. (fig.2)

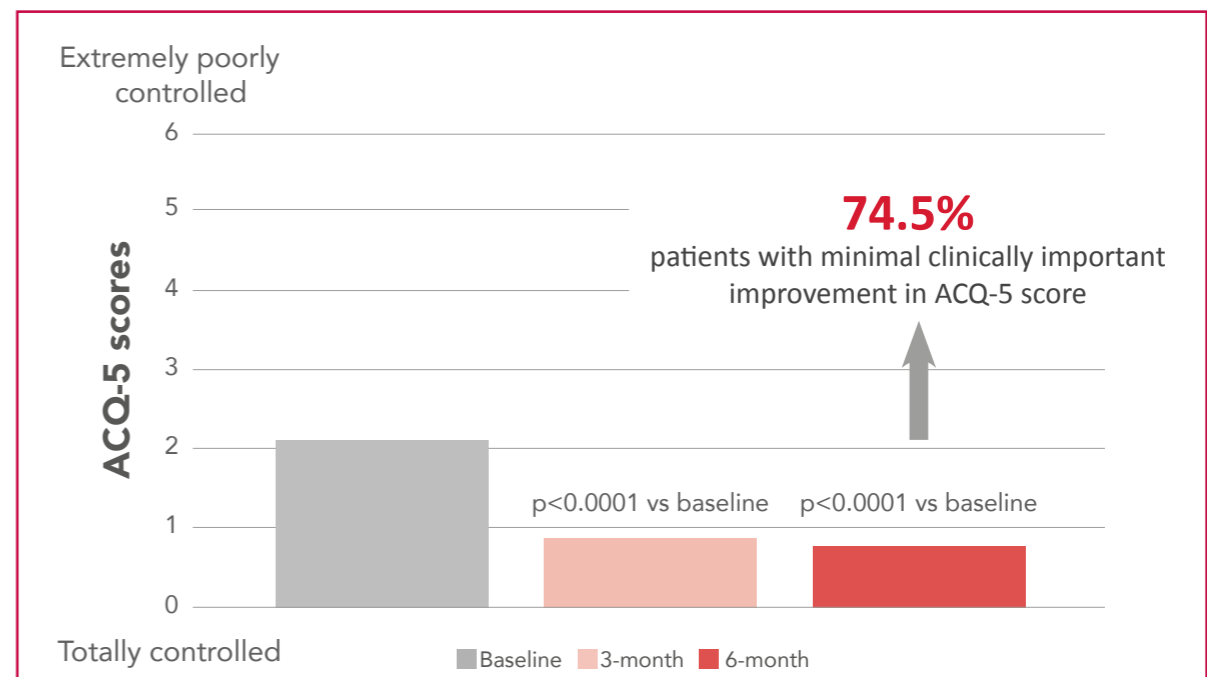
In conclusione

I risultati di queste due analisi ad interim, nel complesso, hanno documentato, a 3 e a 6 mesi sia un miglioramento dei livelli di aderenza che del controllo dell'asma nei pazienti con asma non adeguatamente controllato in trattamento con BDP/FF.

Questi dati, presentati a Vienna al congresso dell'ERS 24 forniscono una prima valutazione nella real life dei pazienti che hanno percepito benefici clinici in un'ampia coorte di asmatici in Europa trattati secondo la pratica clinica corrente.

Bibliografia

- 1) Braido F et al. The adherence in the NEWTON population: a preliminary assessment. ERS 2024, Vienna
- 2) Braido F et al. NEWTON study: an interim assessment on asthma control in Europe. ERS 2024, Vienna



Asma grave, dupilumab sembra più efficace rispetto agli altri farmaci biologici utilizzati nella real life

Il trattamento con **dupilumab** sembra essere più efficace, nella real life, del trattamento con gli altri farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'**asma grave** (omalizumab, benralizumab, mepolizumab).

Queste le conclusioni di **EU-ADVANTAGE**, una review retrospettiva delle cartelle cliniche relative a pazienti con asma grave (SA) trattati con i farmaci summenzionati, presentata nel corso del congresso della European Respiratory Society in due poster separati (confronto dupilumab vs. omalizumab e confronto dupilumab vs. benralizumab vs. mepolizumab, rispettivamente) [1,2].

I presupposti e gli obiettivi dello studio

In Europa, dupilumab è approvato nel trattamento dei pazienti con SA caratterizzati da infiammazione di tipo 2. Omalizumab, invece, è indicato nei pazienti con asma allergico grave persistente, mentre benralizumab e mepolizumab sono approvati nel trattamento dell'asma grave eosinofilo.

L'assenza di dati comparativi europei di real life sull'effectiveness di questi farmaci biologici nei pazienti con SA ha sollecitato la messa a punto di EU-ADVANTAGE, una review osservazionale multicentrica retrospettiva delle cartelle cliniche relative a pazienti con SA che ha messo a confronto l'efficacia

real world di dupilumab, omalizumab, benralizumab e mepolizumab nel ridurre le riacutizzazioni di malattia asmatica, nonché il ricorso agli steroidi orali (OCS).

I dati utilizzati erano relativi a pazienti residenti in uno dei 5 Paesi dell'UE seguenti: Italia, Germania, Francia, Spagna e Paesi Bassi.

Endpoint considerati e analisi statistica

In questo studio, sono stati oggetto di valutazione i tassi annualizzati di esacerbazioni dell'asma e di prescrizioni di OCS dopo l'inizio del trattamento biologico durante il periodo di follow-up.

(Ndr: l'evento di riacutizzazione dell'asma era definito da (i) impiego di corticosteroidi sistemici per ≥ 3 e ≤ 14 giorni o (ii) ospedalizzazione o visita in pronto soccorso con l'asma come diagnosi primaria o (iii) riacutizzazione dell'asma registrato in cartella clinica).

Le caratteristiche demografiche e cliniche di base dei pazienti sono state bilanciate utilizzando la tecnica nota con la sigla IPTW (ponderazione inversa della probabilità di trattamento), al fine di fornire una stima non distorta dell'effetto del trattamento.

La coorte dupilumab era rappresentata da 1.281 pazienti, mentre le coorti omalizumab, benralizumab e mepolizumab da 638, 406 e 414 pazienti, rispettivamente.

Dopo applicazione della tecnica IPTW, la maggior parte delle caratteristiche iniziali dei pazienti risultata essere bilanciata.

Risultati principali

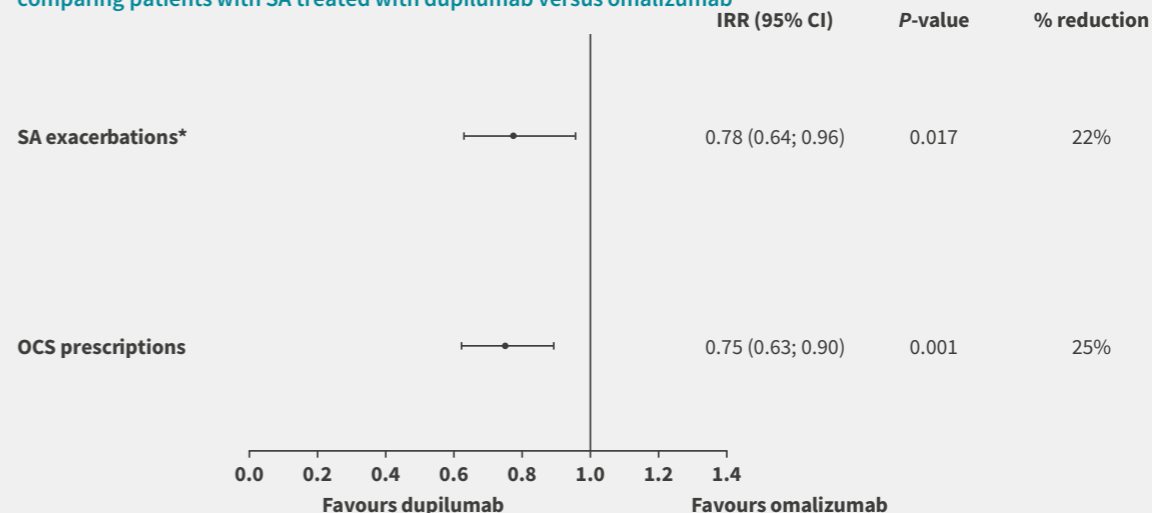
Confronto dupilumab vs. omalizumab

I pazienti in trattamento con dupilumab hanno mostrato una riduzione significativa dei tassi annualizzati di esacerbazioni di SA (22%, IRR: 0,78; IC95%: 0,64-0,96, p = 0,017) e di prescrizioni di OCS (25%, IRR: 0,75; IC95%: 0,63-0,90, p = 0,001) rispetto a quelli in trattamento con omalizumab nel periodo di follow-up di 12 mesi. (fig.1).

Confronto dupilumab vs. benralizumab vs. mepolizumab

Il trattamento con dupilumab è risultato associato ad una ri-

Figure 1. Doubly robust negative binomial regression of SA exacerbations and OCS prescriptions comparing patients with SA treated with dupilumab versus omalizumab^a



^aDoubly robust estimation included the covariates that remained unbalanced after weighting: index year of 2022, BMI, IgE and type 2 inflammatory comorbidities. ^{*}An asthma exacerbation was defined as (i) use of systemic corticosteroids for ≥ 3 and ≤ 14 days or (ii) hospitalisation or emergency room visit with asthma as a primary diagnosis or (iii) asthma exacerbation recorded in the patient record. The events that occurred within 14 days were attributed to the same asthma exacerbation incident. BMI, body mass index; CI, confidence interval; IgE, immunoglobulin E; IRR, incidence rate ratio; OCS, oral corticosteroid; SA, severe asthma.

duzione significativa delle esacerbazioni asmatiche e delle prescrizioni di OCS: 35% e 27% rispetto al benralizumab; 23% e 21% rispetto al mepolizumab, rispettivamente (tutti $p < 0,05$) (fig.2).

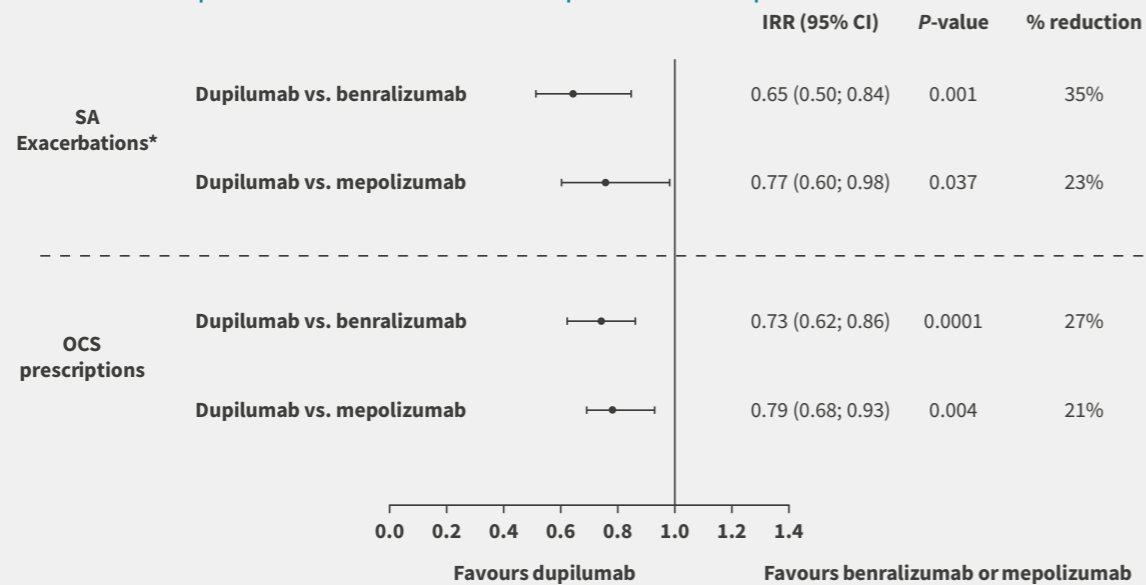
prof. Giorgio Walter Canonica

Asma grave, Studio EU-ADVANTAGE: dupilumab più efficace rispetto agli altri farmaci biologici nella real life

GUARDA IL VIDEO



Figure 2. Doubly robust regression analyses of SA exacerbations and OCS prescriptions: comparing patients with SA treated with dupilumab versus benralizumab and dupilumab versus mepolizumab



*An asthma exacerbation was defined as (i) use of systemic corticosteroids for ≥ 3 and ≤ 14 days or (ii) hospitalisation or emergency room visit with asthma as a primary diagnosis or (iii) asthma exacerbation recorded in the patient record. The events that occurred within 14 days were attributed to the same asthma exacerbation incident. The following variables were included in the model for asthma exacerbations: baseline exacerbation rate, EOS count, FeNO, FEV₁, IgE, age at index and age at SA diagnosis (dupilumab vs. benralizumab); BMI, IgE, EOS count, FeNO, allergic rhinitis, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, food allergy, chronic rhinosinusitis without nasal polyps, diabetes, acute sinusitis, pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19 vaccine and prior treatment with omalizumab (dupilumab vs. mepolizumab). The following variables were included in the model for OCS prescription use: baseline OCS rate, EOS count, FeNO, FEV₁, IgE, index year, age at index and age at SA diagnosis (dupilumab vs. benralizumab); baseline OCS rate, smoking status, BMI, EOS count, FeNO and allergic rhinitis (dupilumab vs. mepolizumab). BMI, body mass index; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; EOS, eosinophil; ER, emergency room; FeNO, fraction exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IgE, immunoglobulin E; IPTW, inverse probability of treatment weighting; IRR, incidence rate ratio; OCS, oral corticosteroid; SA, severe asthma.

Questi risultati possono essere generalizzati a pazienti con asma grave eleggibili al trattamento con farmaci biologici nei paesi UE e potrebbero essere di aiuto nel prendere le decisioni cliniche appropriate in merito alla terapia.

In attesa di ulteriori conferme provenienti da nuovi studi, il prof. **Giorgio Walter Canonica**, raggiunto dai nostri microfoni al congresso, ha affermato: “Il messaggio proveniente da questo studio osservazionale è che, oggi, nell’epoca della medicina personalizzata (o di precisione, che dir si voglia) si impone la necessità di selezionare attentamente i pazienti da destinare alle terapie per loro più appropriate, avendo a disposizione delle metodologie che ci permettono di selezionare il paziente che è candidabile ad una terapia anziché ad un’altra”.

In conclusione

Lo studio EU-ADVANTAGE ha mostrato che il trattamento con dupilumab è risultato associato ad una riduzione significativa delle esacerbazioni di SA e delle prescrizioni di OCS rispetto a omalizumab, benralizumab e mepolizumab.

Bibliografia

Canonica G et al. Effectiveness of dupilumab vs omalizumab in patients with severe asthma – The EU-ADVANTAGE study. Abs. PA2171: ERS 2024, Vienna

Virchow J et al. Real-world effectiveness of dupilumab vs benralizumab and vs mepolizumab in severe asthma: The EU-ADVANTAGE study. Abs. PA2170, ERS 2024, Vienna



Studio AROMA, la poliposi nasale e l'asma grave coesistono spesso nel paziente in trattamento con farmaco biologico per l'infiammazione di tipo 2

Più di due terzi dei pazienti adulti con **rinossinusite cronica associata a poliposi (CRSwNP)** che iniziano un trattamento con **dupilumab** si caratterizzano per la coesistenza di asma grave, a suggerire la compresenza in alcuni pazienti di una patologia a carico delle vie aeree superiori e di una a carico delle vie inferiori.

E' quanto emerge dai primi dati disponibili di uno studio di registro globale multicentrico, lo **studio AROMA**.

Lo studio, presentato all'ERS, si proponeva di caratterizzare i pazienti con poliposi nasale in trattamento con il farmaco biologico sopra indicato e ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'inibitore del recettore condiviso di IL-4 e IL-13, indicato nel trattamento delle due condizioni cliniche sopra citate.

Razionale e disegno dello studio

La rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) è associata a congestione nasale (NC) e perdita dell'olfatto, insieme ad una riduzione significativa della qualità della vita (QoL), soprattutto nei pazienti con malattia di grado moderato-severo.

Stando ad osservazioni già presenti in letteratura, fino al 67% dei pazienti con CRSwNP presenta anche malattia asmatica e questa condizione si associa a CRSwNP più severa, tassi più elevati di dipendenza dai corticosteroidi e riduzione della QoL legata allo stato di salute.

Inoltre, i pazienti con CRSwNP e asma sono maggiormente suscettibili allo sviluppo di esacerbazioni.

“Lo studio AROMA – ricorda ai nostri microfoni il prof. **Enrico Maria Heffler** - Responsabile del Centro di Medicina Personalizzata: Asma e Allergia presso l'Istituto Humanitas di Rozzano (MI) - è uno studio multicentrico internazionale osservazionale prospettico – un registro quindi – che ha valutato pazienti affetti da CRSwNP che avevano iniziato la terapia con un farmaco biologico, dupilumab.

Siamo in presenza, dunque, di uno studio che è un registro di malattia e, al contempo, di efficacia di un farmaco, che si è proposto l'obiettivo di valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti ammessi al trattamento con il farmaco per que-



prof. Enrico Maria Heffler

Poliposi nasale e coesistenza asma bronchiale, primi dati dal registro AROMA in pazienti trattati con dupilumab

 **GUARDA IL VIDEO**

sta indicazione, nonché gli outcome di efficacia e di sicurezza del trattamento nella real life”.

Il registro, tuttora aperto, ha seguito e continua a seguire i pazienti che hanno iniziato un trattamento con dupilumab via via inclusi per un periodo pari a 36 mesi, includendo al basale i dati demografici, le caratteristiche della malattia e la gravità delle comorbidità di tipo 2, compresa l'asma.

Primi risultati

Al congresso sono stati presentati i dati dello studio relativi a 303 pazienti arruolati a febbraio 2023.

Di questi, 214 (70,6%) presentavano una storia pregressa di asma, mentre 210 (69,3%) presentavano una malattia asmatica in corso al basale.

Dei 214 pazienti con una storia di asma, l'età media (SD) della diagnosi di asma era pari a 36,6 (17,3) anni.

Nel corso dell'anno precedente lo screening, il numero medio (SD) di giorni di trattamento con corticosteroidi sistemici per esacerbazioni asmatiche gravi è stato di 2,9 (9,56) giorni, mentre il numero medio (SD) di giorni di ricovero ospedaliero per asma grave è stato di 0,1 (0,37) giorni.

Considerando la popolazione in toto dello studio, è stato osservato, al basale, che il punteggio medio (SD) del test ACQ6 (Asthma Control Questionnaire) era pari a 1,36 (1,20) in 168 pazienti, mentre i livelli di FeNO erano pari a 53,3 (63,8) ppb in 51 pazienti.

Il valore predetto medio di FEV1 era pari all'88,8% e il 92,9% dei pazienti mostrava livelli di FEV1 $\geq 60\%$ del valore previsto.

Il commento allo studio

Invitato per un commento ai nostri microfoni, il prof. Heffler ha rimarcato, alla luce di questi primi dati, come quasi due pazienti su 3 con CRSwNP presentino anche asma grave.

Heffler ha anche sottolineato come le complessità derivanti dal trattamento di questi pazienti dimostri che i pazienti con poliposi nasale ed asma associato presentino caratteristiche di maggiore severità rispetto a quello che ci potremmo aspettare in una popolazione di asmatici non selezionata.

“Questi pazienti – spiega - sono pazienti con infiammazione di tipo 2 rilevante - quindi con livelli di FeNO molto elevati e un incremento degli eosinofili ematici – nonché caratterizzati da scarso controllo di malattia e, anche, da peggioramento importante della qualità della vita”.

“Si comprende dunque – conclude Heffler - come l'aver a disposizione in questo contesto un farmaco biologico indicato sia per la poliposi nasale che per l'asma grave consenta di trattare, con un singolo farmaco, sia la patologia a carico delle vie aeree respiratorie superiori che quella a carico delle vie inferiori”.

Bibliografia

Heffler E et al. Baseline characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma initiating dupilumab in the AROMA global registry. Poster ID 425; ERS 2024, Vienna

Asma grave, è la frequenza di esacerbazioni, anziché la severità, ad avere un impatto maggiore sul decorso di malattia

Stando ai risultati di uno studio presentato al **congresso ERS**, i pazienti che vanno incontro a frequenti episodi di riacutizzazione asmatica sono quelli maggiormente a rischio di essere sottoposti a trattamento con dosi cumulative di **corticosteroidi**, a **comorbidità multiple** e a **mortalità**. Inoltre, la **frequenza** di queste **esacerbazioni** sembra avere un impatto maggiore sul decorso della malattia rispetto alla **gravità** dell'**asma**.

Razionale e disegno dello studio

I pazienti con asma grave si connotano per un impatto di malattia significativo, hanno ricordato i ricercatori durante la presentazione del lavoro al congresso.

Ciò premesso, non sono del tutto note le comorbidità e la mortalità in base alla severità di malattia.

Di il nuovo studio, che si è proposto di esplorare le comorbidità e la mortalità in pazienti asmatici naive ai farmaci biologici in base alla gravità di malattia e alla frequenza di episodi di riacutizzazione.

I ricercatori, attingendo ad un registro nazionale pazienti finlandese, hanno incluso pazienti adulti che avevano chiesto il rimborso per l'acquisto di farmaci per l'asma tra gennaio 2015 e dicembre 2016. Non sono stati inclusi i pazienti in terapia con farmaci biologici o affetti anche da Bpco.

I ricercatori hanno definito l'asma grave sulla base del ricorso ad un trattamento ad elevata intensità durante il basale, basato sull'impiego di 800 µg o più di fluticasone propionato ogni giorno e di un secondo farmaco di controllo (quattro prescrizioni erogate consecutivamente).

Hanno definito, inoltre, il paziente con esacerbazioni frequenti come quello andato incontro a due visite al pronto soccorso o ad un ricovero per asma nei 2 anni precedenti la data indice o sulla base un acquisto annuale di più di 600 mg di equivalenti di prednisolone al basale, una quantità ritenuta sufficiente per trattare tre o più episodi di esacerbazione di malattia asmatica.

I pazienti con esacerbazioni frequenti rappresentano circa il 15% della popolazione asmatica adulta totale, hanno sottolineato i ricercatori durante la presentazione dello studio.

A questo punto, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare le comorbidità di questi pazienti a partire da gennaio 2012 fino a dicembre 2020, determinando quattro coorti in base alla gravità dell'asma e alla frequenza delle esacerbazioni:

- asma non grave con esacerbazioni poco frequenti: 77.1% (n = 111,006)
- asma non grave con esacerbazioni frequenti: 11.5% (n = 16,532)

- asma grave con esacerbazioni non frequenti: 7,5% (n = 10.767)
- asma grave con esacerbazioni frequenti: 4% (n = 5,708)

Nel corso dello studio, i ricercatori hanno messo a punto gruppi di pazienti di uguali dimensioni numeriche, abbinando i pazienti in base all'età, al sesso e al distretto ospedaliero di provenienza. Ogni gruppo comprendeva 5.525 pazienti (70% donne) con un'età media di 63 anni.

Risultati principali

Il gruppo con asma grave e frequenti esacerbazioni ha registrato i totali più alti in tutte le categorie valutate, seguito dal gruppo con esacerbazioni non gravi e frequenti in quasi tutte le categorie valutate.

Le esacerbazioni frequenti, piuttosto che la gravità dell'asma in sé, sembrano essere collegate ad un maggiore impatto di malattia, sebbene l'impatto sia risultato più elevato nei pazienti con asma grave che avevano sperimentato esacerbazioni frequenti.

I pazienti con esacerbazioni sono risultati anche essere quelli che utilizzavano dosi elevate di corticosteroidi orali (OCS), con un'esposizione cumulativa di gran lunga superiore a quella associata agli outcome avversi.

Le dosi medie giornaliere di OCS di equivalenti di prednisolone comprendevano:

- 0,82 mg per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e poco frequenti
- 1,85 mg per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 0,82 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e poco frequenti
- 2,46 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti

Le dosi cumulative di OCS al follow-up tra il 2017 e il 2020 comprendevano:

- 458 mg nel gruppo delle esacerbazioni non gravi e poco frequenti
- 2.384 mg nel gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 814 mg nel gruppo delle esacerbazioni gravi e poco frequenti
- 3.028 mg nel gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti

I tassi di mortalità per anno/paziente durante il follow-up sono stati pari a:

- 0,016 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e infrequenti
- 0,027 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 0,023 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e infrequenti
- 0,029 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti

Il numero medio cumulativo di giorni di pensione di invalidità per anno/paziente tra i pazienti di età inferiore a 65 anni durante il follow-up è stato pari a:

- 35 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e infrequenti
- 49 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 48 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e infrequenti
- 59 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti

Analogamente, il numero medio cumulativo di giorni di congedo per malattia per anno-paziente tra i pazienti di età inferiore a 65 anni durante il follow-up comprendeva 16 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e infrequenti; 22 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti; 20 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e infrequenti; e 24 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti.

Il numero medio di contatti sanitari correlati all'asma per anno paziente durante il follow-up è stato pari a:

- 8 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e poco frequen-

ti

- 12 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 15 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e poco frequenti
- 20 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e frequenti

Il numero medio di codici ICD-10 indicativi di comorbidità per paziente asmatico nei 5 anni successivi al basale è risultato pari a :

- sette per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e infrequenti
- 10 per il gruppo delle esacerbazioni non gravi e frequenti
- 8 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e infrequenti
- 11 per il gruppo delle esacerbazioni gravi e infrequenti.

In particolare, il 15,4% dei pazienti del gruppo non grave con esacerbazioni infrequenti, il 29% di quelli del gruppo non grave con esacerbazioni frequenti, il 27,9% di quelli del gruppo grave con esacerbazioni infrequenti e il 50,1% di quelli del gruppo grave con esacerbazioni frequenti si è sottoposto a visita pneumologica durante i 4 anni di follow-up.

Il commento degli autori dello studio

Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno concluso che i pazienti con frequenti esacerbazioni d'asma sono esposti a dosi cumulative elevate di OCS, presentano morbilità multiple e sono a maggior rischio di mortalità, con un impatto sul decorso di malattia.

In particolare, è stato osservato che la percentuale di pazienti con esacerbazioni frequenti era più alta del previsto, sottolineando che quasi tre pazienti su quattro avevano un'asma non grave in base all'uso quotidiano dei farmaci.

“La frequenza delle esacerbazioni, piuttosto che la gravità dell'asma in sé, sembra essere associata ad un maggior impatto

di comorbidità e ad una mortalità maggiore, il che rafforza la necessità di concentrarsi sulla gestione dell'asma in modo più olistico e di migliorare i percorsi dei pazienti per ridurre il rischio di esacerbazioni”, hanno sottolineato i ricercatori.

Questi hanno anche consigliato agli operatori sanitari di concentrarsi sul miglioramento del controllo dell'asma e sulla riduzione del rischio di esacerbazione per migliorare gli outcome in questi pazienti.

“La valutazione sistematica dell'asma, delle comorbidità, delle esposizioni e dell'aderenza al trattamento è fondamentale”, hanno tenuto a sottolineare. “È importante ottimizzare il trattamento di mantenimento e organizzare controlli regolari nell'ambito dell'assistenza sanitaria”.

Inoltre, l'identificazione di pazienti con un numero maggiore di comorbidità e a maggior rischio di morte sottolinea la necessità di un approccio più completo e personalizzato alla gestione dell'asma e delle sue comorbidità.

Nel concludere il loro intervento al congresso, gli autori di questo studio hanno detto che, come prossimo step di ricerca, esploreranno ulteriormente i costi legati all'impiego di risorse sanitarie associati all'aumento della gravità dell'asma e della frequenza delle esacerbazioni.

Bibliografia

Viinanen A, et al. Comorbidities and mortality in relation to asthma severity and exacerbations. Poster 1767. Presented at: European Respiratory Society International Congress; Sept. 7-11, 2024; Vienna.

Asma e desiderio di maternità: la malattia può complicare il concepimento ed essere legata ad aborto spontaneo e problemi di fertilità

In uno studio di coorte condotto a livello nazionale utilizzando i **registri danesi**, presentato al **congresso ERS**, l'**asma (in relazione alla gravità di malattia e al numero di riacutizzazioni)** è risultato associato ad un maggiore ricorso ai servizi di cura e assistenza alla fertilità.

L'asma, comunque, non risulta essere legato ad un aumento di casi aborto spontaneo.

Lo studio è stato presentato dalla dott.ssa **Anne Vejen Hansen** del dipartimento di medicina respiratoria dell'ospedale universitario di Copenhagen, in Danimarca.

“L'asma – ha ricordato la dr.ssa Vejen Hansen – rappresenta una condizione comune nelle donne in età riproduttiva. Studi precedenti hanno dimostrato che le donne asmatiche impiegano più tempo a rimanere incinte rispetto a quelle non asmatiche quando si sottopongono a trattamenti per la fertilità e che le donne asmatiche che riescono a rimanere incinte sono più spesso sottoposte a trattamenti per la fertilità rispetto alle donne non asmatiche”

Dato che la maggior parte degli studi esistenti è stata condotta su donne che sono rimaste effettivamente incinte, con questo nuovo studio, i ricercatori si sono proposti di esaminare gli outcome legati alla fertilità su scala nazionale, per includere

anche quelle che potrebbero non rimanere affatto incinte.

Lo studio in breve

Il team ha analizzato gli outcome riproduttivi di tutte le donne danesi nate dal 1976 al 1999, seguendole dal 1994 al 2017. In totale, sono state incluse e seguite 769.880 donne; tutte quelle che assumevano regolarmente farmaci anti-asma sono state classificate come asmatiche.

In totale, 114.791 donne soddisfacevano i criteri per l'asma e 655.089 non li soddisfacevano. Tra i due gruppi, rispettivamente 6.403 e 32.840 hanno ricevuto cure per la fertilità ad un certo punto del follow-up.

Tra le oltre 750.000 donne prese in considerazione nello studio, una percentuale maggiore di quelle affette da asma era stata sottoposta ad almeno un trattamento per la fertilità rispetto alle donne senza questa patologia respiratoria (5,6% vs 5,0%, rispettivamente).

La differenza rappresentava un rischio maggiore del 12% di verificare questa condizione nei modelli aggiustati (HR:1,12; IC95%:1,08-1,15).

L'associazione era correlata sia alla gravità dell'asma sia al carico di esacerbazioni.

Nello specifico, l'incremento della severità dell'asma in base alle linee guida GINA - determinato nello studio dalla prescrizione di farmaci più intensivi - è risultato associato ad un rischio fino al 62% maggiore di andare incontro a cure per la fertilità rispetto ai controlli non asmatici:

- GINA step 3: HR=1,38 (IC95%:1,23-1,54)
- GINA fasi 4-5: HR=1,62 (IC95%: 1,43-1,83)

Il maggior numero di esacerbazioni documentate - un ciclo di corticosteroidi orali ad alte dosi o un ricovero in ospedale per asma - è stato collegato ad un rischio fino al 38% più elevato di ricorrere ad interventi di cura per la fertilità.

Nello specifico:

- Due riacutizzazioni: HR=1,23 (IC95%:1,06-1,43)
- Tre o più esacerbazioni: HR=1,38 (IC95%: 1,19-1,60)

I dati riportati nell'abstract della presentazione hanno mostrato che le donne con asma presentavano anche un tasso leggermente più elevato di perdita del feto (17% rispetto al 15,7% dei controlli); ciò detto, l'asma non sembra influenzare il numero di nati vivi nella donne con asma (77% in entrambi i gruppi a confronto).

Le analisi hanno tenuto conto di fattori confondenti come l'età, l'anno solare e l'istruzione, ma una limitazione era rappresentata dal fatto che il database non rilevava alcuni possibili fattori confondenti come il BMI e l'abitudine al fumo, che notoriamente influenzano la fertilità, ha sottolineato la dr.ssa Vejen Hansen.

I ricercatori hanno anche esaminato l'uso eccessivo di beta 2-agonisti a breve durata d'azione, definito come più di 600 dosi in un determinato anno, ma non hanno trovato alcuna associazione con l'invio di questi pazienti alle cure per la fertilità.



Il commento allo studio

Nel commentare i risultati alla fine della presentazione del lavoro, la dr.ssa Vejen Hansen ha spiegato che i risultati di questo studio sono significativi perché evidenziano una correlazione tra la gravità dell'asma e la necessità di sottoporsi a trattamenti per la fertilità, un aspetto che, a suo dire, non era stato ampiamente riconosciuto in precedenza.

“Sebbene l'asma non sembri ridurre il numero di nati vivi, l'aumento del ricorso a trattamenti per la fertilità nelle donne con asma suggerisce che l'asma, in particolare nelle sue forme più gravi, può complicare il concepimento”, ha detto Vejen Hansen. “L'ipotesi che l'asma grave possa rappresentare un fattore importante nelle decisioni di trattamento della fertilità, oltre ai risultati, sottolinea anche l'importanza del controllo dell'asma nelle donne che stanno pianificando un concepimento”.

Vejen Hansen ha sottolineato che i medici possono utilizzare questi risultati per migliorare l'assistenza fornita, monitorando attentamente la gravità dell'asma e le esacerbazioni nelle donne in età riproduttiva, in particolare quelle che stanno pianificando una gravidanza o che hanno difficoltà a concepire.

“Data l'associazione tra asma grave e necessità di trattamenti per la fertilità, gli operatori sanitari potrebbero prendere in considerazione un intervento precoce o una gestione più attenta dell'asma nelle donne con asma che stanno pianificando un concepimento – ha aggiunto Vejen Hansen -. Inoltre, le discussioni sulle questioni relative alla fertilità dovrebbero essere incorporate nei piani di gestione dell'asma per le donne in età fertile, in particolare quelle con asma incontrollato o grave, poiché il miglioramento del controllo dell'asma potrebbe potenzialmente migliorare gli outcome riproduttivi”.

Secondo Vejen Hansen, lo studio evidenzia anche la necessità di approcci di cura più integrati che affrontino sia la salute respiratoria che quella riproduttiva. Le politiche di salute pubblica dovrebbero educare le donne e i loro partner alla salute riproduttiva e all'asma.

“La ricerca futura potrebbe esplorare i meccanismi biologici che collegano la gravità dell'asma ai problemi di fertilità, portando potenzialmente a trattamenti mirati o a strategie preventive”, ha detto Vejen Hansen. “Inoltre, le iniziative di salute pubblica potrebbero sottolineare l'importanza del controllo dell'asma nelle donne in età riproduttiva come fattore che può influenzare la fertilità, migliorando sia i risultati dell'asma che quelli della salute riproduttiva”.

Bibliografia

Vejen Hansen A “Asthma and reproductive outcomes: A Danish nationwide cohort study”, Abs. OA5579, ERS 2024, Vienna

Asma e Bpco, l'inquinamento ambientale e la genetica rendono più probabile la coesistenza di queste due condizioni cliniche

L'inquinamento atmosferico e la predisposizione genetica aumentano il rischio di **progressione dall'asma alla Bpco**: lo dimostrano i risultati di uno studio presentato **al Congresso Internazionale della European Respiratory Society**.

La progressione da asma a Bpco rappresenta una diagnosi importante per tutti i pazienti con asma che rischiano di veder evolvere la loro malattia verso una condizione meno reversibile. Per i pazienti asmatici che fumano o che sono esposti al fumo passivo, così come per quelli che presentano un controllo asmatico insufficiente a lungo termine, il passaggio alla Bpco può segnalare la necessità di modificare la terapia e di intensificare gli sforzi per ridurre le esacerbazioni.

Solo nel Regno Unito, hanno ricordato gli autori dello studio presentato al congresso, si stima che il 15% dei pazienti asmatici abbia una diagnosi concomitante di Bpco.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare il ruolo dell'inquinamento atmosferico e della suscettibilità genetica nella progressione dall'asma alla Bpco.

Disegno dello studio e risultati principali

I ricercatori hanno stimato i livelli individuali di esposizione al particolato atmosferico inquinante e al biossido di azoto in base all'indirizzo di casa di ciascun paziente e hanno calcola-

to i punteggi di rischio genetico per lo sviluppo di asma e Bpco per ciascun paziente in base a otto nuovi segnali genetici che indicano la transizione da asma e Bpco in uno studio di associazione genome-wide.

Durante il periodo di follow-up, che aveva una durata mediana di 8,1 anni, 3.750 (8%) dei pazienti con asma al basale hanno sviluppato la Bpco.

Dallo studio è emerso che l'8% dei pazienti con asma ha sviluppato la Bpco durante il follow-up.

Non solo: per ciascun incremento del particolato atmosferico inquinante rappresentato dal PM_{2,5} pari a 10 µg/m³, è stato osservato un incremento del rischio di di Bpco del 79%, mentre per ciascun incremento di biossido di azoto pari a 10 µg/m³, il rischio di Bpco è aumentato del 13%.

Lo studio ha documentato l'esistenza di una relazione dose-risposta tra NO₂ e Bpco, mentre l'associazione tra PM_{2,5} e Bpco ha raggiunto la significatività statistica solo nel gruppo a più alta esposizione di PM_{2,5}.

Per entrambi gli inquinanti, comunque, sono state osservate associazioni significative solo tra gli individui con un elevato punteggio di rischio genetico.

Il commento allo studio

Nella discussione dei risultati avvenuta dopo la presentazione del lavoro, i ricercatori, in primis, hanno tenuto a sottolineare, tra le sue peculiarità, quella di essere stato il primo ad aver studiato anche l'interazione tra l'inquinamento atmosferico e il rischio genetico di transizione da asma a Bpco.

Questi risultati, hanno aggiunto, forniranno indicazioni utili ai medici per informare i loro pazienti sui rischi che l'inquinamento atmosferico comporta per le loro condizioni attuali e per aiutarli a sviluppare strategie di prevenzione personali.

In tutto ciò, la conoscenza del profilo genetico del singolo paziente si rivelerà particolarmente utile perché consentirà di conoscere quali gruppi di pazienti sono maggiormente a rischio, in modo da mettere in atto strategie di prevenzione più consone ed efficaci.

Bibliografia

Cai S, et al. Abstract OA971. Presented at: European Respiratory Society International Congress; Sept. 7-11, 2024; Vienna.



BPCO

Bpco, conferme di efficacia per dupilumab da analisi aggregata dei dati degli studi BOREAS e NOTUS

Un inizio precoce della triplice terapia con budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato è associato a una riduzione delle riacutizzazioni e degli eventi cardiopolmonari

Bpco, analisi post-hoc studio BOREAS confermano efficacia e sicurezza dupilumab

Bpco, itepekimab riduce riacutizzazioni in pazienti ex fumatori

Bpco, esacerbazioni di malattia si associano ad attivazione pathway protrombotici

Bpco, il monitoraggio continuo della temperatura al braccio mediante dispositivo indossabile predice le riacutizzazioni di malattia

Bpco, con ensifentrina una nuova terapia all'orizzonte per i pazienti sintomatici ed esacerbatori frequenti

Bpco, come correlano tra loro l'eosinofilia con lo spessore delle vie aeree respiratorie?

Bpco, la voce registrata allo smartphone potrebbe indicare una riacutizzazione dei sintomi di malattia

Bpco, conferme di efficacia per dupilumab da analisi aggregata dei dati degli studi BOREAS e NOTUS

Un'analisi aggregata degli studi di fase 3 **BOREAS** e **NOTUS** ha dimostrato che **dupilumab** è in grado di ridurre le riacutizzazioni e migliorare la funzionalità polmonare rispetto al placebo negli adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco) non controllata e con evidenza di infiammazione di tipo 2 (segnalata da un incremento degli eosinofili ematici). I risultati sono stati presentati, per la prima volta, al Congresso Internazionale della Società Europea di Pneumologia (ERS) 2024.

Gli studi BOREAS e NOTUS sono alla base dell'approvazione di dupilumab da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco come trattamento di mantenimento aggiuntivo per gli adulti con Bpco non controllata, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici. Questa approvazione (prima a livello mondiale concessa da un ente regolatorio per questa indicazione) amplia le prospettive di trattamento della Bpco, estendendola ai pazienti non ancora controllati benchè *on top* delle terapie inalatorie esistenti.

Razionale d'impiego di dupilumab nella Bpco

L'infiammazione di tipo 2 è presente nel 20-40% dei pazienti con Bpco ed è associata ad un maggior rischio di riacutizzazioni; i pazienti con infiammazione di tipo 2 possono presentare una risposta migliore ai glucocorticoidi rispetto ai pazienti senza evidenza di tale infiammazione.

“Questo aspetto va tenuto presente – ha detto ai nostri microfoni il prof. **Alberto Papi** (Ordinario di Medicina Respiratoria, Università degli Studi di Ferrara) uno dei coautori dell'analisi presentata al congresso – in quanto è chiaro come molti pazienti, nonostante il trattamento *on top* attualmente utilizzato per la Bpco – rappresentato dalla terapia triplice inalatoria ICS/LABA/LAMA, continuino ad avere sintomi e riacutizzazioni”.

Le citochine e le cellule immunitarie più comunemente elevate nei pazienti con infiammazione di tipo 2 includono l'in-



prof. Alberto Papi

Dupilumab nella Bpco, conferme di efficacia da analisi in pool studi BOREAS e NOTUS

 **GUARDA IL VIDEO**

terleuchina-5, l'interleuchina-4, l'interleuchina-13, le cellule linfoidi innate di tipo 2 e i linfociti T helper di tipo 2.

L'aumento dei livelli di queste cellule può portare ad un'elevata conta degli eosinofili nell'espettorato, nel tessuto bronchiale e nel sangue o a livelli elevati di ossido nitrico esalato frazionato (FeNO).

Mentre la via dell'interleuchina-5 guida in modo specifico la maturazione e la sopravvivenza degli eosinofili, le vie dell'interleuchina-4 e dell'interleuchina-13 innalzano il livello di FeNO e, più in generale, promuovono gli infiltrati di eosinofili e di cellule infiammatorie di tipo 2 nel polmone.

Si ritiene che questi infiltrati siano coinvolti nei processi patologici della Bpco, tra cui l'iperreattività delle vie aeree, la compromissione della funzione di barriera epiteliale, la fibrosi e il rimodellamento delle vie aeree, il declino della funzione polmonare, l'iperplasia delle cellule caliciformi, la disfunzione mucociliare e l'ipersecrezione di muco.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce le vie di segnalazione dell'interleuchina-4 (IL-4) e dell'interleuchina-13 (IL-13).

Inibendo IL-4 e IL-13, questo farmaco biologico è in grado di tenere sotto controllo l'infiammazione di tipo 2 alla base della patofisiologia di diverse malattie, dall'asma alla poliposi nasale, dalla dermatite atopica alla esofagite eosinofila.

Su questi presupposti, la ricerca si è proposta di valutare l'efficacia di dupilumab anche nei pazienti con Bpco e infiammazione di tipo 2 e gli studi BOREAS e NOTUS (alla base dell'approvazione) hanno confermato la bontà di questo approccio terapeutico anche nel trattamento di questa condizione clinica.

Obiettivi dell'analisi aggregata degli studi BOREAS e NOTUS

BOREAS e NOTUS sono studi gemelli, randomizzati, di fase 3, in doppio cieco, controllati con placebo che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in adulti fumatori o ex fumatori con Bpco da moderata a grave ed evidenza di infiammazione di tipo 2, misurata da eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule per μL . Gli studi hanno arruolato 1.874 pazienti di età compresa tra 40 e 80 anni nello studio BOREAS e tra 40 e 85 anni nello studio NOTUS.

Durante il periodo di trattamento di 52 settimane, i pazienti negli studi BOREAS e NOTUS erano stati randomizzati a trattamento con dupilumab 300 mg q2w o con placebo ogni due settimane, in aggiunta ad una terapia inalatoria standard massimale composta da ICS, LABA e LAMA. La doppia terapia di mantenimento, che includeva LABA e LAMA, era consentita se l'ICS non era appropriato.

L'endpoint primario dell'analisi era rappresentato dal tasso annualizzato di riacutizzazioni (da moderate a gravi) **(vedi box 1)**, mentre l'endpoint secondario era costituito dalla variazione nel tempo del valore di FEV1 pre-broncodilatatore rispetto al basale (popolazione ITT).

Le riacutizzazioni moderate erano definite come quelle che richiedevano steroidi sistemici e/o antibiotici. Le riacutizzazioni gravi erano definite come quelle che richiedevano il ricovero ospedaliero; che richiedevano più di un giorno di osservazione in un pronto soccorso o in una struttura di assistenza urgente; o che risultavano in morte.

Gli endpoint secondari chiave includevano il cambiamento rispetto al basale nella funzione polmonare (valutata dal FEV1 pre-broncodilatatore) a 12 e 52 settimane, il cambiamento rispet-

Box

Impatto delle riacutizzazioni sulla mortalità

È ormai acclarato che le riacutizzazioni della Bpco aumentano il rischio cardiovascolare (CV) (1) e che la proporzione di decessi tra i pazienti con Bpco cresce con la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni (2).

In particolare, le riacutizzazioni che richiedono ospedalizzazione sono associate ad un incremento della mortalità: quasi il 50% dei pazienti con Bpco ospedalizzati per una riacutizzazione muore a causa di questo evento (3).

Inoltre, con l'aumento del numero di riacutizzazioni (da 1-2 fino a 3 o più), si osserva una perdita più rapida della funzione polmonare e una minore probabilità di sopravvivenza (4).

Pertanto, contrastare precocemente le riacutizzazioni severe della Bpco con la terapia farmacologica può avere un impatto positivo sia sulla mortalità che sulle comorbidità cardiovascolari associate.

Bibliografia

- 1) Kunisaki KM et al. AJRCCM 2018; 198: 51-57
- 2) Rothnie KJ, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2018;198:464-471.
- 3) Suissa S, et al. Thorax. 2012;67:957-963
- 4) Donaldson DC et al. Thorax 2002; 57:847-52



to al basale a 52 settimane nel punteggio totale SGRQ (St. George Respiratory Questionnaire) rispetto al placebo e la sicurezza.

In entrambi gli studi, pubblicati su NEJM, dupilumab ha ridotto le riacutizzazioni e migliorato la funzione polmonare e la qualità della vita (2,3).

L'obiettivo dell'analisi aggregata dei dati degli studi BOREAS e NOTUS presentata al Congresso è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di dupilumab in pazienti con Bpco moderata-grave, limitazione del flusso respiratorio e infiammazione di tipo 2.

Risultati principali

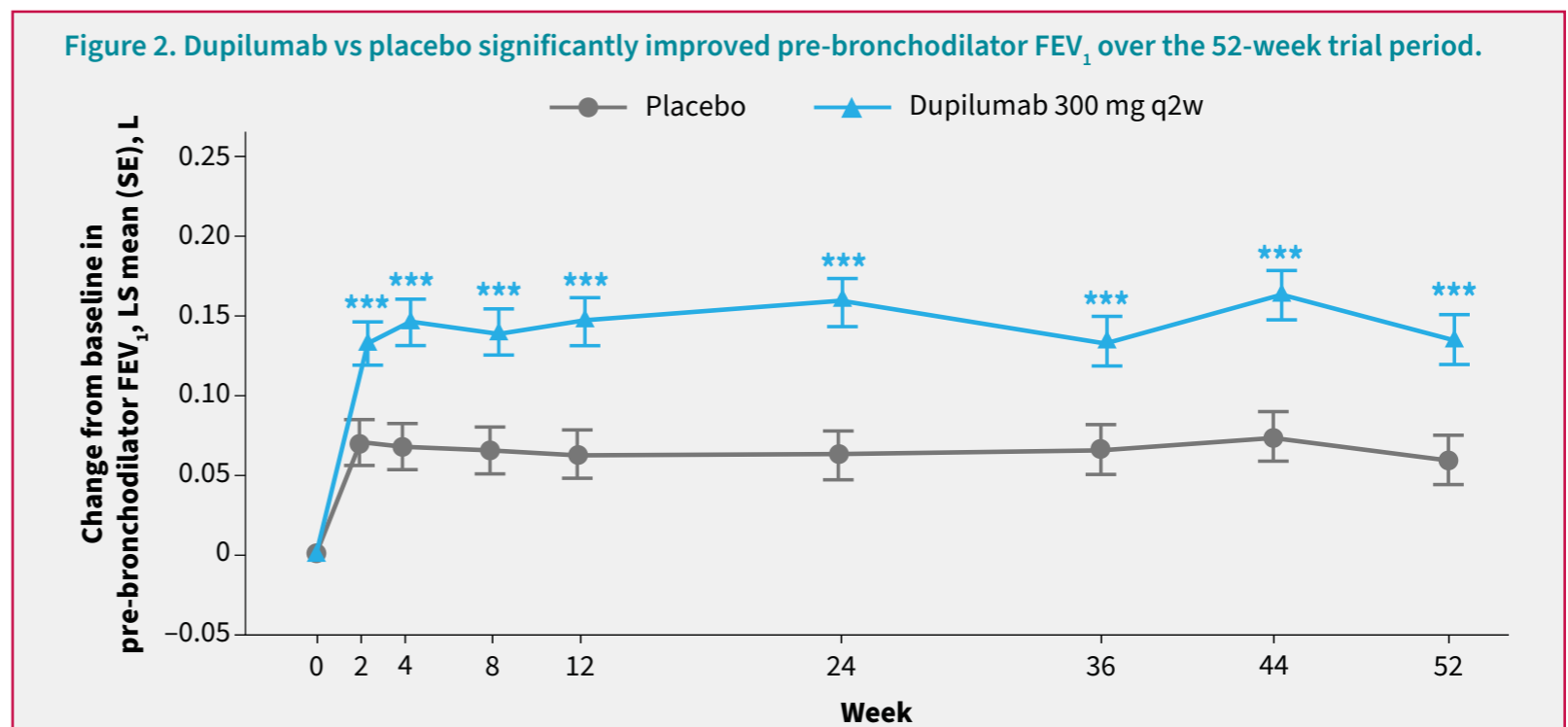
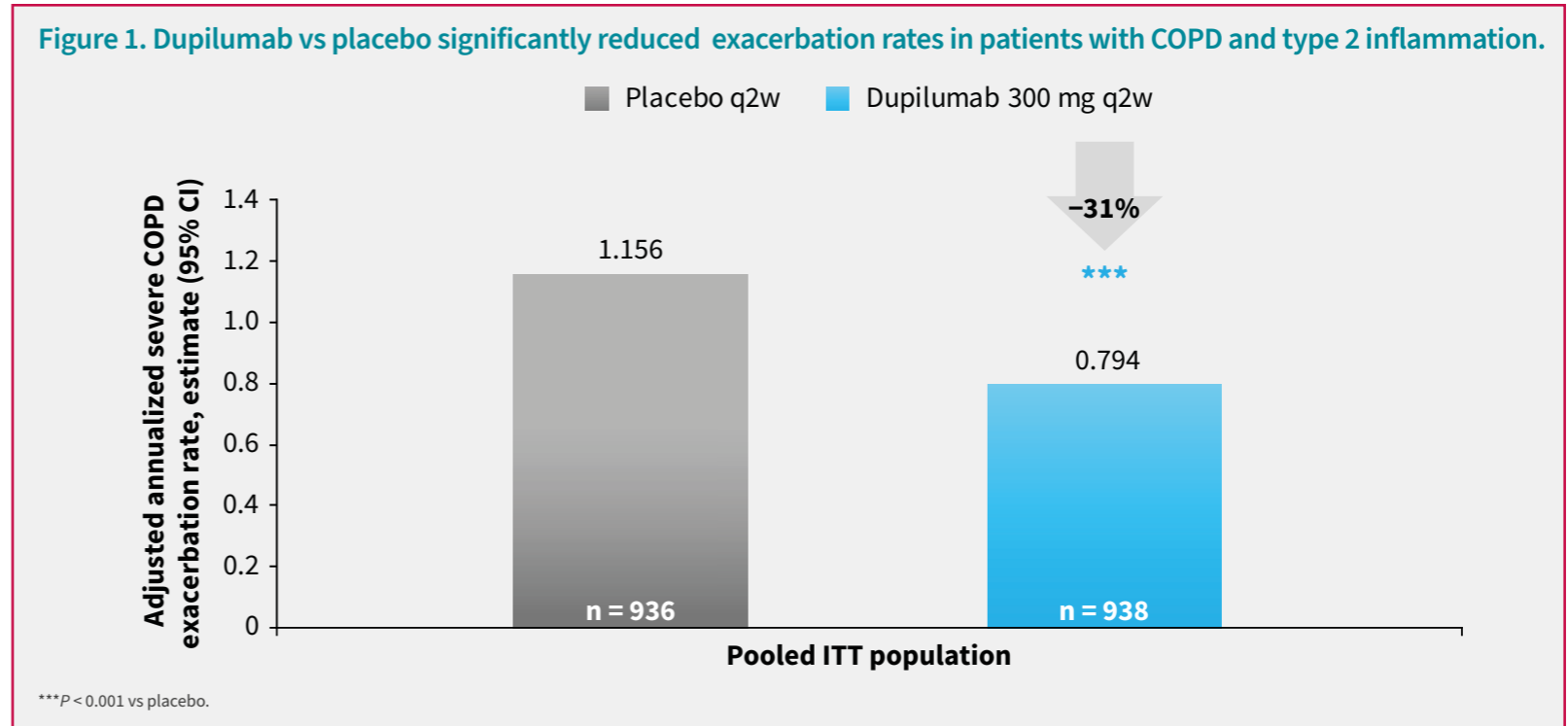
I due trial, nel complesso, avevano reclutato e randomizzato 1.874 pazienti ad uno dei due trattamenti in studio (936 to placebo and 938 to dupilumab).

Dai risultati è emerso che è stata registrata una riduzione del 31% del tasso annualizzato di riacutizzazioni da moderate a gravi ($P < 0,0001$ nominale). (fig.1).

Inoltre, alla settimana 12, la variazione rispetto al basale del valore di FEV1 pre-BD è risultata maggiore con dupilumab (differenza quadratica media: 83 mL, $P < 0,0001$ nominale) rispetto al placebo.

Questo miglioramento si è mantenuto alla settimana 52 (differenza quadratica media: 73 mL, $P < 0,0001$ nominale). (fig.2).

Quanto alla safety, dupilumab è risultato ben tollerato: gli eventi avversi legati al trattamento sono risultati bilanciati tra i due bracci in entrambi i gruppi in studio.



Il commento allo studio

Soddisfazione per l'approvazione europea di dupilumab nella Bpco è stata espressa dal prof. Papi ai nostri microfoni: "Alla luce delle conferme ottenute in questa analisi, possiamo finalmente dare delle ottime notizie per i pazienti affetti da questa patologia associata ad infiammazione di tipo 2: si tratta di una nuova opzione terapeutica che prima non c'era, che consente di superare i limiti che oggi abbiamo con la massimizzazione della terapia inalatoria".

"Va ricordato – ha aggiunto – che, a fronte della massimizzazione delle terapie oggi esistenti, in media, questi pazienti con Bpco e infiammazione di tipo 2 presentano ancora un episodio di riacutizzazione annuale di malattia, e sappiamo bene come le riacutizzazioni rappresentino l'evento più drammatico nella storia di questa patologia, sia perché acutamente possono essere molto severe, sia perché presentano una serie di conseguenze a lungo e medio termine fino all'evento fatale".

"La riduzione delle riacutizzazioni documentata in questa analisi – ha concluso Papi - è stata del 31% e rappresenta la massima riduzione mai vista per un trattamento per la Bpco,

una riduzione aggiuntiva all'effetto dei trattamenti esistenti. (...) Ciò è stato osservato in questa analisi soprattutto con riferimento alle riacutizzazioni severe, ovvero quelle ospedalizzate, che sono ovviamente quelle più gravi e anche più costose in termini di dispendio di risorse sanitarie".

Da questa analisi, infine, è emerso anche un miglioramento significativo della funzione polmonare di circa 80 ml, valutato mediante FEV1 pre-BD. Considerando che la capacità polmonare dei pazienti con BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) si riduce, in media, da 3-5 litri a 1 litro, un incremento di 80 ml rappresenta un progresso importante per la qualità della vita di questi pazienti.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Kunisaki KM et al. AJRCCM 2018; 198: 51-57
- 2) Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2023;389:205-14. 6.
- 3) Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2024; 390:2274-83.



Un inizio precoce della tripla terapia con budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato è associato a una riduzione delle riacutizzazioni e degli eventi cardiopolmonari

I pazienti con BPCO che hanno assunto budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato entro 30 giorni da una riacutizzazione sperimentano una riduzione del rischio di eventi cardiopolmonari gravi.

Queste sono le conclusioni dello studio osservazionale retrospettivo **MITOS EROS+CP (1)**, presentato in occasione del congresso annuale della European Respiratory Society, tenutosi quest'anno a Vienna.

I risultati di questo studio, oltre ad essere in linea con i risultati di un'analisi post-hoc dello studio di fase 3 ETHOS sul rischio cardiopolmonare nei pazienti sottoposti a questa tripla terapia inalatoria ICS/LABA/LAMA (**v. box** avanti), suggeriscono la necessità di una gestione clinica ottimizzata e completa della BPCO e di un intervento tempestivo con opzioni terapeutiche efficaci anche nei pazienti con una nuova diagnosi di malattia bronco-ostruttiva.

Razionale e obiettivi dello studio

Dalla letteratura è già noto che un inizio tempestivo della tripla terapia inalatoria ICS/LABA/LAMA è in grado di ridurre il rischio di riacutizzazioni di BPCO (2,3).

D'altro canto, a causa dell'elevata complessità nella gestione della malattia, i pazienti con BPCO sono a maggior rischio di sviluppare riacutizzazioni ed eventi cardiovascolari acuti, quali infarto del miocardio, ictus, e fibrillazione atriale, soprattutto dopo riacutizzazioni di BPCO (4).

Questo nuovo studio si è proposto di verificare se un inizio tempestivo della tripla terapia inalatoria mediante singolo inalatore (SITT) con budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato (BGF) dopo una riacutizzazione fosse in grado di ridurre anche il rischio di successivi episodi di eventi cardiopolmonari gravi (CP). Tutti gli eventi di CP includevano mortalità, riacutizzazione grave di BPCO, e ricoveri per scompenso cardiaco acuto, infarto del miocardio e arresto cardiaco.

Nello studio osservazionale e retrospettivo MITOS EROS+CP, i ricercatori hanno valutato 17.613 adulti statunitensi con BPCO che non sono stati sottoposti precedentemente a un trattamento con tripla terapia inalatoria mediante singolo inalatore e con almeno una storia di riacutizzazione acuta di BPCO (1 grave o 2 moderate o 1 moderata mentre ricevevano una tripla terapia inalatoria multipla) per scoprire come la tempistica della tripla terapia inalatoria influisse sull'insorgenza di successive riacutizzazioni ed eventi cardiopolmonari gravi. La data indice era la seconda riacutizzazione moderata o la

prima grave nell'anno precedente all'ingresso in studio.

Nella popolazione dello studio MITOS EROS+CP:

- 2.192 pazienti hanno iniziato il trattamento con BGF entro 30 giorni da una riacutizzazione (inizio tempestivo della terapia)
- 7.230 pazienti hanno iniziato il trattamento con BGF da 31 a 180 giorni dopo una riacutizzazione (inizio ritardato della terapia)
- 8.191 hanno iniziato il trattamento con BGF da 181 a 365 giorni dopo una riacutizzazione (inizio molto ritardato della terapia)

Al basale, i tre gruppi presentavano proporzioni pressoché sovrapponibili di pazienti con zero, una, due, tre e quattro o più comorbidità correlate ad eventi CV.

Risultati principali

Dall'analisi dei dati è emerso che i pazienti trattati tempestivamente con BGF hanno presentato un tasso più basso di eventi cardiopolmonari gravi rispetto ai gruppi sottoposti a trattamento ritardato e molto ritardato (0,34; IC95%: 0,32-0,37 vs. 0,39; IC95%: 0,38-0,40 e 0,38; IC95%:0,37-0,39) (**fig.1**).

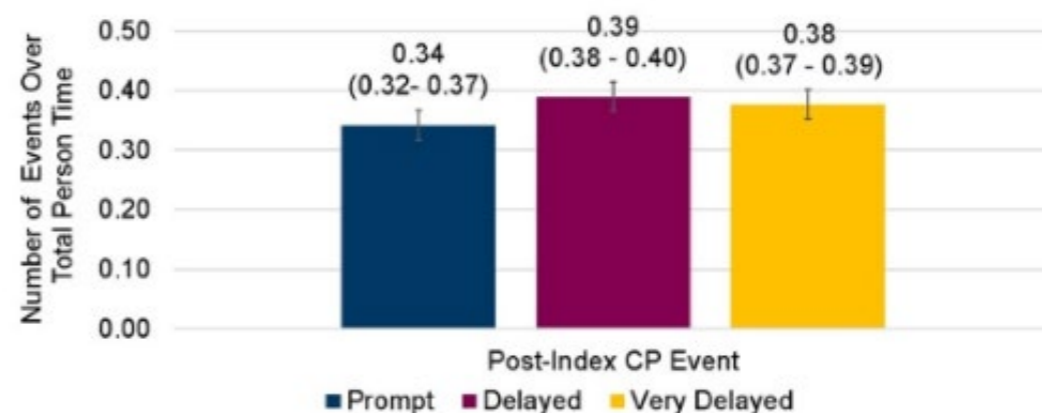
Nel corso di un follow-up della durata media di 495,8 giorni, i ricercatori hanno osservato che il 22,3% della coorte totale aveva sperimentato almeno un evento cardiopolmonare, di cui il 67,9% con una o più riacutizzazioni gravi e il 58,5% con uno o più eventi cardiovascolari. Inoltre, il 23,9% dei pazienti con un evento cardiopolmonare è deceduto durante lo studio.

Take home message dello studio

Nel complesso, i dati dello studio MITOS EROS+CP forniscono evidenze cliniche a supporto del fatto che un impiego precoce della triplice terapia inalatoria BGF mediante singolo device è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiopolmonari gravi rispetto ad un impiego ritardato o molto ritardato della terapia.

Nello specifico, l'inizio tempestivo del trattamento con BGF è risultato associato a una riduzione del 12,3% e del 9,3% di even-

Figure 1. Post-index severe cardiopulmonary event rates (95% CI) were higher among patients with delayed and very delayed BGF initiation compared to prompt patients*



*Cardiopulmonary events were defined as the presence of severe COPD exacerbation, acute heart failure, acute myocardial infarction, cardiac arrest, or death. Individual cardiopulmonary events may not be mutually exclusive- with some patients experiencing more than one type of event.

ti cardiopolmonari gravi rispetto ai gruppi sottoposti a trattamento ritardato e molto ritardato.

In conclusione, i dati di questo studio e di un'analisi post-hoc dello studio ETHOS si aggiungono al crescente numero di evidenze a sostegno della necessità di un intervento terapeutico più proattivo per migliorare gli outcome della BPCO e, al contempo, di affrontare in modo proattivo il rischio cardiopolmonare per ridurre la mortalità.

Bibliografia

1. Pollack M, et al. Late Breaking Abstract - Prompt initiation of budesonide/glycopyrronium/formoterol reduces exacerbations and cardiopulmonary events in patients with COPD (MITOS EROS+CP study). Poster 1151. Presented at: European Respiratory Society International Congress; Sept. 7-11, 2024; Vienna.
2. Tkacz J, et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022. 17:329-342.
3. Mannino D, et al. Benefit of Prompt versus Delayed Use of Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022. 17:491-504.
4. Calabria S, et al. Cardiovascular events after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Results from the EXacerbations of COPD and their OutcomeS in CardioVascular diseases study in Italy. *European Journal of Internal Medicine*, 2024. 127:97-104.

La triplice terapia tripla budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato riduce il rischio di outcome cardiopolmonari. Analisi post-hoc dello studio ETHOS

I risultati dello studio osservazionale retrospettivo MITOS EROS+CP, presentati all'ERS, fanno seguito alla presentazione, durante il congresso annuale dell'American Thoracic Society (ATS) a San Diego (USA), dei risultati di un'analisi post-hoc dello studio registrativo ETHOS sull'impiego della triplice terapia budesonide/glicopirronio/formoterolo fumarato (BGF) che ha documentato, anche in questo caso, un rischio minore di outcome cardiopolmonari nei pazienti utilizzatori di questa triplice terapia inalatoria.

Questa analisi è stata recentemente pubblicata sulla rivista American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ed è stata commentata per noi dal dott. Dejan Radovanovic, pneumologo presso l'U.O.C di Pneumologia dell'Ospedale L. Sacco di Milano.



Dott. Dejan Radovanovic

Titolo

 **GUARDA IL VIDEO**

Che cosa è il rischio cardiopolmonare nel paziente affetto da Bpco

“Il rischio cardiopolmonare – spiega ai nostri microfoni il dott. Radovanovic – è un rischio globale che si basa sul fatto che il paziente con BPCO sintomatico è esposto maggiormente al rischio di andare incontro ad un numero elevato di riacutizzazioni moderate o gravi nell’arco dell’anno; a queste, spesso e volentieri, sono legati i fenomeni cardiovascolari”.

“Sappiamo bene – continua – che, nella settimana successiva a un evento di riacutizzazione grave che ha portato all’ospedalizzazione, è possibile osservare un incremento di circa 20 volte del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare grave.

Non bisogna dimenticare, inoltre, che il rischio cardiopolmonare è legato al rischio di morte, sia per cause respiratorie che per motivi cardiovascolari e anche questo aspetto (soprattutto dal punto di vista cardiovascolare) è collegato alle riacutizzazioni di BPCO.

Tanto più, quindi, preveniamo le riacutizzazioni, tanto più miglioriamo gli outcome di questi pazienti”.

Razionale e disegno dell’analisi dello studio ETHOS

Come è noto, nel trial clinico ETHOS, il tasso di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO è diminuito tra i pazienti sottoposti due volte al giorno a trattamento con la triplice terapia inalatoria BGF rispetto ai pazienti sottoposti a duplice

terapia LABA/LAMA a base di glicopirronio più formoterolo fumarato (GFF) o a duplice terapia ICS/LABA con budesonide più formoterolo fumarato (BFF).

In questa analisi post-hoc dello studio ETHOS, i ricercatori hanno valutato diversi outcome, quali: tempo al primo evento avverso CV di particolare interesse (CVAESI), tempo al primo evento avverso cardiovascolare (AE cardiovascolare), tempo alla prima riacutizzazione grave di BPCO, tempo al primo evento avverso cardiaco grave (MACE) e al primo evento cardiopolmonare grave definito come riacutizzazione grave di BPCO, MACE o morte per cause respiratorie non-maligne.

Risultati principali

Dall'analisi dei dati è emerso che i pazienti del gruppo di trattamento BGF 320 µg hanno registrato una riduzione significativa del tasso al primo evento cardiopolmonare.

Nello specifico, la triplice terapia inalatoria BGF ha ridotto del 20% del rischio di eventi cardiopolmonari gravi rispetto alla duplice terapia LAMA/LABA (HR [95% CI]: 0.80 [0.67, 0.95]) nei pazienti con BPCO da moderata a molto grave e una storia precedente di riacutizzazioni. Tra gli altri en-

dpoint esplorati, si è registrata una riduzione del tasso al primo CVAESI del 37% (HR [95% CI]: 0.63 [0.48, 0.82]) e una riduzione del 40% al primo AE cardiovascolare (riduzione del 40% (HR [95% CI]: 0.60[0.48, 0.76])).

I take home message dello studio

Nel commentare i risultati di questo studio, il dott. Radovanovic ha affermato: “Credo che i messaggi provenienti da questo studio siano sostanzialmente i seguenti: 1) è necessario non limitare la valutazione del paziente con BPCO alla sola problematica respiratoria, ma allargare questo processo alle comorbilità, in particolare quelle cardiovascolari; 2) è opportuno essere consapevoli del fatto che il paziente con BPCO è a rischio cardiopolmonare per definizione”.

“Quello che si evince dai risultati di questa analisi – conclude – è che un'ottimizzazione precoce della terapia inalatoria potrebbe salvaguardare il paziente dall'andare incontro ad eventi futuri dal punto di vista cardiopolmonare”.

Bibliografia

Singh D et al. Effect of Triple Therapy on Cardiovascular and Severe Cardiopulmonary Events in COPD: A Post-hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial (ETHOS). Am J Respir Crit Care Med. 2024 Aug 30. doi: 10.1164/rccm.202312-23110C. Epub ahead of print. PMID: 39213002.



Bpco, analisi post-hoc studio BOREAS confermano efficacia e sicurezza dupilumab

L'**IL-4** e l'**IL-13** rappresentano due fattori chiave e centrali dell'**infiammazione di tipo 2**. **Dupilumab**, un anticorpo monoclonale completamente umano che blocca il recettore condiviso per IL-4 e IL-13, è da tempo utilizzato nell'asma severo e in altre condizioni cliniche che riconoscono come fattore comune l'infiammazione di tipo 2 (dermatite atopica, rinosinusite, granulomatosi eosinofila con poliangioite). Recentemente, questo farmaco ha ottenuto anche l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea per il farmaco (EMA) per il trattamento della Bpco non controllata, in presenza di infiammazione di tipo 2.

BOREAS è uno dei due studi cardine alla base (insieme allo studio NOTUS) dell'approvazione di dupilumab nel trattamento della Bpco che hanno una storia di due o più riacutizzazioni occorse nell'anno precedente all'inizio del trattamento, nonostante la massimizzazione della terapia inalatoria con triplice terapia costituita da due broncodilatatori e lo steroide inalatorio, e un livello di eosinofili nel sangue periferico che sia uguale o superiore a 300 cellule per microlitro.

Nel corso del **congresso annuale della European Respiratory Society**, tenutosi quest'anno a Vienna, sono stati presentati i risultati di tre **analisi post-hoc** di questo trial che hanno valutato in modo più approfondito l'efficacia del trattamento con dupilumab sulla sintomatologia respiratoria, la qualità della vita e la funzione polmonare.

Ecco di seguito una breve disamina delle 3 analisi presentate al Congresso

Prima analisi: efficacia di dupilumab sulla sintomatologia respiratoria in pazienti con riacutizzazioni (1)

Razionale e obiettivi

I pazienti con Bpco che vanno incontro a riacutizzazioni di malattia sperimentano il peggioramento di alcuni sintomi come dispnea, tosse, produzione di espettorato e sibili respiratori.

L'**E-RS:COPD** è un importante **outcome riferito dai pazienti (PRO)** che consente di valutare l'impatto della malattia sulla qualità della vita (QoL) legata alla sintomatologia respiratoria.

Quest'analisi post-hoc dello studio BOREAS si è proposta l'obiettivo di valutare l'effetto di dupilumab sulla sintomatologia respiratoria giornaliera utilizzando l'E-RS:COPD in pazienti con Bpco, limitazione funzionale di grado moderato-severo delle vie aeree respiratorie e infiammazione di tipo 2 (screening eosinofili nel sangue ≥ 300 cellule/ μ L).

Nello studio BOREAS, i pazienti inclusi nel trial, già in trattamento con tripla terapia inalatoria, erano stati randomizzati a trattamento con dupilumab 300 mg q2w o placebo per 52 settimane.

I punteggi dei domini E-RS (totale, dispnea, sintomi toracici, tosse ed espettorato) sono stati valutati su base giornaliera, allo scopo di determinare i punteggi medi settimanali, dal basale fino alla 52a settimana.

(NdR: lo strumento E-RS:COPD è parte integrante del diario giornaliero a 14-item EXACT, con punteggi compresi tra 0 e 40 e valori più elevati indicativi di sintomatologia più severa. I range relativi alle 3 sottoscale sono i seguenti: 1) dispnea: da 0 a 17; 2) tosse ed espettorato: da 0 a 11; 3) sintomi toracici: da 0 a 12).

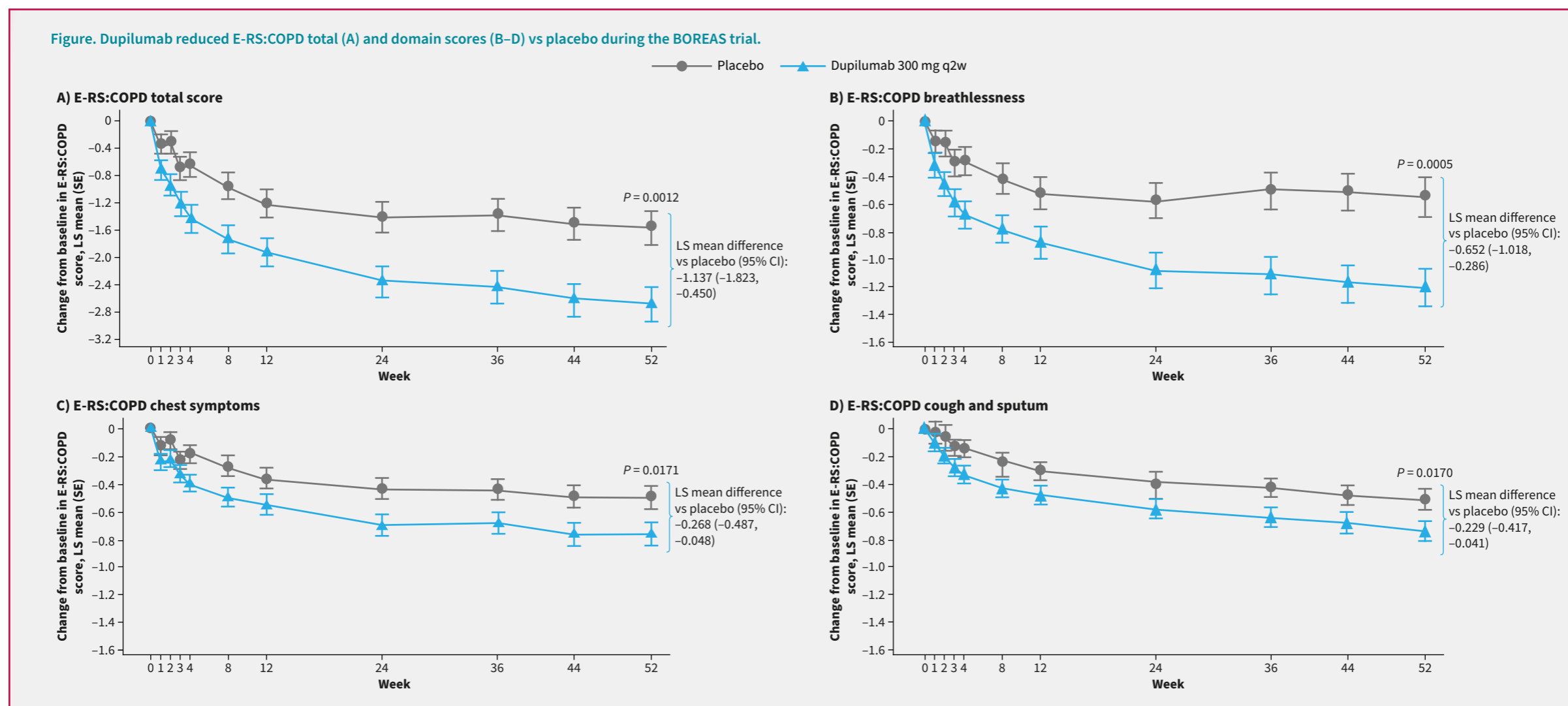
Risultati principali

Nella popolazione intention-to-treat (ITT), la variazione del punteggio totale E-RS:COPD dal basale alla settimana 52 per dupilumab (n=468) rispetto al placebo (n=471) è risultata significativamente maggiore [differenza quadratica media: [LS]= -1,137; P=0,0012].

Rispetto al placebo, dupilumab ha dimostrato miglioramenti nominalmente significativi in tutti e 3 i domini E-RS:COPD alla Settimana 52. (**fig.1**)

Inoltre, l'inibitore del recettore condiviso di IL-4 e IL-13 ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile.

Alla luce dei risultati di questa analisi, pertanto, dupilumab ha migliorato, rispetto al placebo, la sintomatologia respiratoria legata alla Bpco, misurata sia in base al punteggio totale E-RS:COPD che al punteggio relativo ai singoli domini (dispnea, tosse ed espettorato, sintomi toracici) nei pazienti con Bpco e infiammazione di tipo 2 reclutati nello studio BOREAS.



Seconda analisi: efficacia di dupilumab sulla qualità della vita in pazienti non andati incontro a riacutizzazioni (2)

Razionale e obiettivi

Un numero crescente di evidenze mostra come i pazienti con Bpco che vanno incontro a riacutizzazioni di malattia sperimentano un peggioramento della qualità della vita legata allo stato di salute.

Lo studio BOREAS ha dimostrato come il trattamento con dupilumab sia stato in grado di ridurre la frequenza delle riacu-

tizzazioni e migliorare la qualità della vita correlata allo stato di salute e i sintomi respiratori.

In questa analisi post-hoc, i ricercatori si sono proposti di valutare la capacità del farmaco di indurre un miglioramento della qualità della vita utilizzando il test *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) nei pazienti con Bpco che non erano andati incontro a riacutizzazione di malattia (non riacutizzatori) durante il trial.

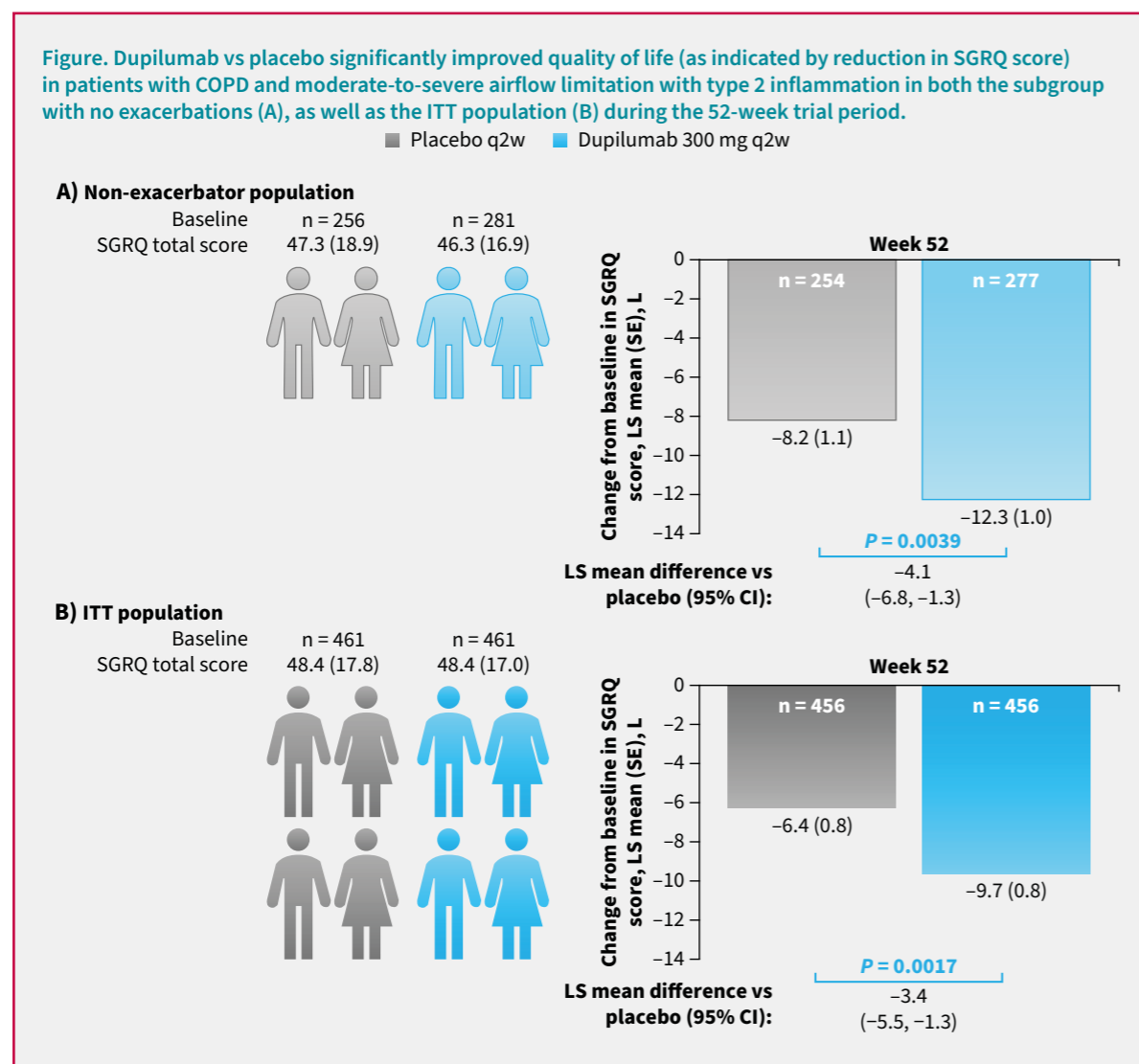
Risultati principali

Il punteggio SGRQ è stato valutato sia nella popolazione dei non riacutizzatori che in quella intention-to-treat (ITT) e dall'analisi è emerso che: **(fig.2)**

- nei non riacutizzatori, i punteggi medi al basale erano simili per entrambi i gruppi in studio, mentre a 52 settimane i pazienti del gruppo dupilumab (n=286) hanno sperimentato un miglioramento dei punteggi SGRQ (differenza quadratica media: -4,064; p nominale= 0,0039) vs. il gruppo placebo (n=259)
- nei pazienti ITT, dupilumab (n=468) ha migliorato i punteggi SGRQ a 52 settimane (differenza quadratica media: -3,363; p= 0,0017) vs. placebo (n=471).

Inoltre, l'inibitore del recettore condiviso di IL-4 e IL-13 ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile nella popolazione ITT.

Stando a questa analisi post-hoc dello studio BOREAS, pertanto, dupilumab ha portato ad un miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo sia nella popolazione ITT che nel sottogruppo di pazienti non esacerbatori inclusi nel trial.



Terza analisi: efficacia di dupilumab nel migliorare la funzione polmonare in pazienti non andati incontro a riacutizzazioni (3)

Razionale e obiettivi

Le riacutizzazioni di Bpco sono notoriamente associate anche ad un declino della funzione polmonare.

Nello studio BOREAS, dupilumab ha ridotto le riacutizzazioni e migliorato la funzione polmonare.

In questa analisi post-hoc del trial, i ricercatori si sono proposti l'obiettivo di valutare l'effetto di dupilumab sulla funzione polmonare in pazienti con Bpco, limitazione di grado moderato-severo delle vie aeree respiratorie e infiammazione di tipo 2, in pazienti "non riacutizzatori".

Per valutare la funzione polmonare, gli autori di questa analisi post-hoc hanno calcolato la variazione, dal basale, del valore di FEV1 pre-broncodilatatore a 12 settimane.

Risultati principali

La funzione polmonare (determinata nel modo sopra descritto) è stata valutata sia nella popolazione dei non riacutizzatori che in quella intention-to-treat (ITT) e dall'analisi è emerso che: **(fig.3)** nei non riacutizzatori, alla settimana 12, dupilumab (n=286) ha migliorato il FEV1 pre-BD rispetto al placebo (n=259) (differenza quadratica media: 85 mL; P nominale =0,0065) nei pazienti ITT, alla settimana 12, dupilumab (n=468) ha indotto un miglioramento significativo dei livelli di FEV1 pre-BD (variazione quadratica media: 83 ml; p<0,0001) rispetto al placebo (n=471).

Quanto alla safety, il farmaco ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile nella popolazione ITT.

Pertanto, alla luce di questa ennesima analisi post-hoc dello studio BOREAS, è emerso che, indipendentemente dalle riacutizzazioni sperimentate durante il periodo di trattamento di 52 settimane, dupilumab ha migliorato la funzione polmonare rispetto al placebo nei pazienti non riacutizzatori e nell'intera popolazione ITT.

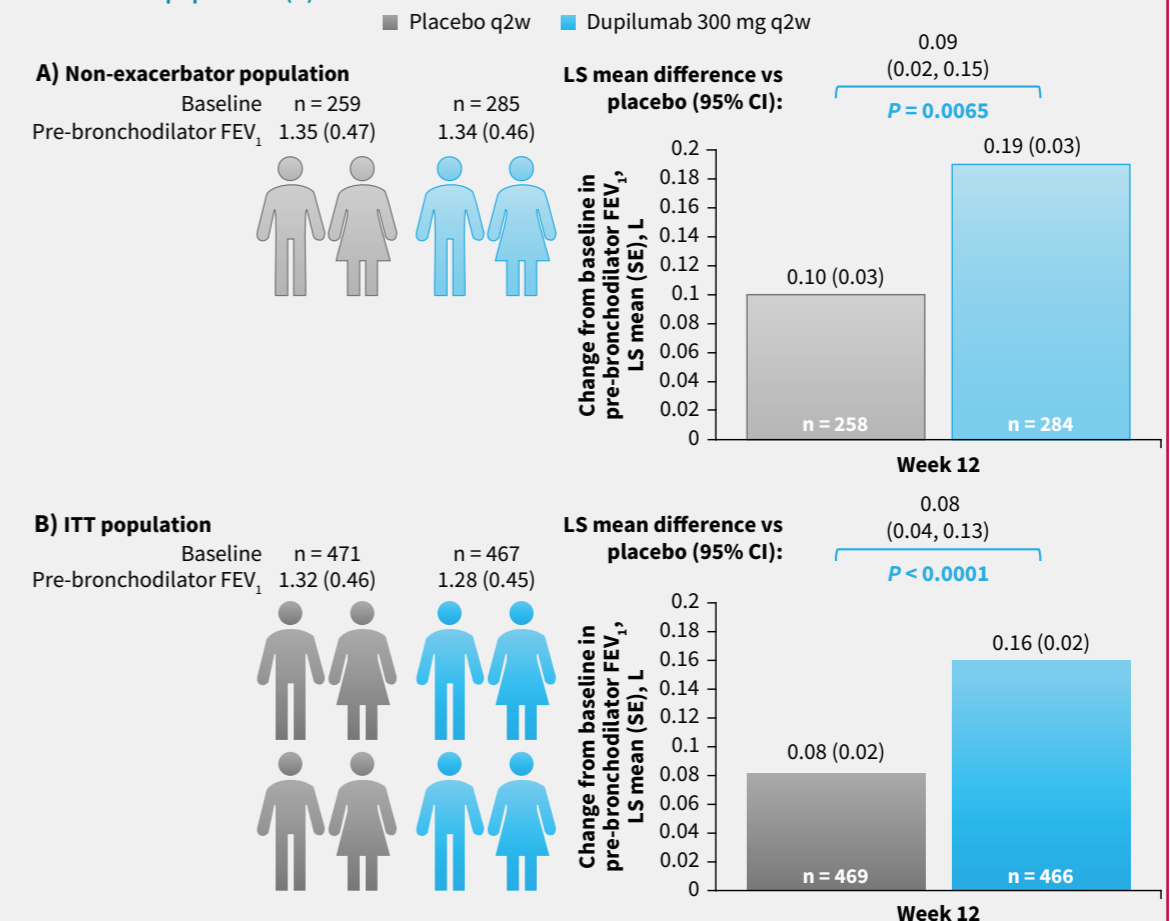
Bibliografia

Papi A et al. Dupilumab Improves Respiratory Symptoms in Patients With Moderate-to-Severe COPD With Type 2 Inflammation in Phase 3 BOREAS Trial. Abs. PA4786, ERS 2024, Vienna

Rabe KF et al. Dupilumab Improves Quality of Life in Non-Exacerbators With Moderate-to-Severe COPD and Type 2 Inflammation: Phase 3 BOREAS Trial. Abs. PA4784, ERS 2024, Vienna

Rabe KF et al. Dupilumab Improves Lung Function in Non-Exacerbators With Moderate-to-Severe COPD With Type 2 Inflammation in Phase 3 BOREAS Trial. Abs. PA4785, ERS 2024, Vienna

Figure. Dupilumab vs placebo significantly improved pre-bronchodilator FEV₁ in patients with COPD and moderate-to-severe airflow limitation with type 2 inflammation who did not experience an exacerbation (A) and in the ITT population (B).



Analisi post-hoc dello studio BOREAS: dupilumab efficace indipendentemente dal punteggio del rischio di morte (BODE)

Un'ulteriore analisi post-hoc dello studio BOREAS ha dimostrato la capacità del dupilumab di ridurre i tassi di riacutizzazione e di migliorare la funzione polmonare nei pazienti con Bpco e infiammazione di tipo 2 indipendentemente dai punteggi del rischio di morte (BODE) – compresi quelli con punteggi elevati (1).

Razionale d'impiego del punteggio BODE e obiettivi dell'analisi

Le terapie standard per la BPCO non sono sufficientemente efficaci, come evidenziano i dati di letteratura esistenti (2,3).

Le riacutizzazioni, ad esempio, contribuiscono alla morbidità, alla mortalità e alla diminuzione della qualità di vita (4). Inoltre, è stato osservato che un numero più frequente di riacutizzazioni e una peggiore mortalità complessiva caratterizzano la Bpco con infiammazione di tipo 2 (5-7).

La Bpco è caratterizzata da una limitazione non completamente reversibile del flusso aereo. La misurazione di FEV1 è spesso impiegata per classificare la gravità della malattia. Tuttavia, i pazienti affetti da Bpco presentano manifestazioni sistemiche, che non sono valutabili attraverso la misurazione di FEV1.

Questo è stato reso possibile con l'elaborazione di un sistema di valutazione multidimensionale per le manifestazioni respiratorie e sistemiche della Bpco, in grado di predire l'outcome nei pazienti affetti da tale patologia.

Sono stati individuati 4 fattori in grado di predire il rischio di morte:

- l'indice di massa corporea B
- il grado di ostruzione del flusso aereo O
- la dispnea D
- la capacità all'esercizio E.

Queste variabili sono state impiegate per costruire l'indice BODE, una scala multidimensionale a dieci punti, in cui i punteggi più alti indicano un maggior rischio di morte.

Nello specifico, la mortalità a 5 anni, in base a questo indice, è calcolata come somma del BMI (0-1 punti), dell'ostruzione al flusso d'aria (0-3 punti), della dispnea (0-3 punti) e della capacità di esercizio fisico (0-3 punti), con il punteggio totale compreso da 0 a 10.

L'obiettivo di questa analisi post-hoc dello studio BOREAS è stato quello di valutare l'efficacia di dupilumab in base alla mortalità a 5 anni (indice BODE) in pazienti con Bpco di grado moderato-grave, limitazione del flusso d'aria e infiammazione di tipo 2.

I parametri valutati in questa analisi sono stati i seguenti:

- le proporzioni di pazienti con punteggi BODE al basale compresi nei range 0-2, 3-4, 5-6, o 7-10
- i tassi annualizzati di riacutizzazioni moderate o gravi per categoria BODE al basale (punteggio 4 vs >4)
- la differenza quadratica media alla settimana 12 della variazione dal basale dei livelli di FEV1 pre-broncodilatatore per categoria BODE al basale (punteggio 4 vs >4)

Risultati principali

Dei 468 pazienti randomizzati a trattamento con dupilumab, 278 presentavano un punteggio BODE \leq 4 e 186 un punteggio BODE $>$ 4; dei 471 pazienti randomizzati a placebo, invece, 299 avevano totalizzato un punteggio BODE \leq 4 e 171 un punteggio BODE $>$ 4.

Dai risultati è emerso che l'inibitore del recettore condiviso di IL-4 e IL-13 ha ridotto i tassi di riacutizzazione rispetto al placebo del 28,2% (BODE \leq 4) e del 34,4% (BODE $>$ 4). (fig.1)

Alla settimana 12, inoltre, dupilumab ha migliorato i livelli di FEV1 pre-BD rispetto al placebo di 0,10 L (BODE \leq 4; IC95%: 0,05-0,15) e 0,06 L (BODE $>$ 4; IC95%: -0,01-0,14). (fig.2)

Pertanto, alla luce di questa ennesima analisi post-hoc dello studio BOREAS, è emerso che dupilumab ha ridotto i tassi di esacerbazione e migliorato la funzione polmonare nei pazienti con Bpco con limitazione del flusso d'aria da moderata a grave e infiammazione di tipo 2, rispetto al placebo, indipendentemente dalla mortalità a 5 anni (punteggio BODE 4 vs $>$ 4).

Nicola Casella

Figure 1. Dupilumab vs placebo reduced the risk of moderate or severe COPD exacerbations during 52 weeks of treatment, regardless of BODE score at baseline.

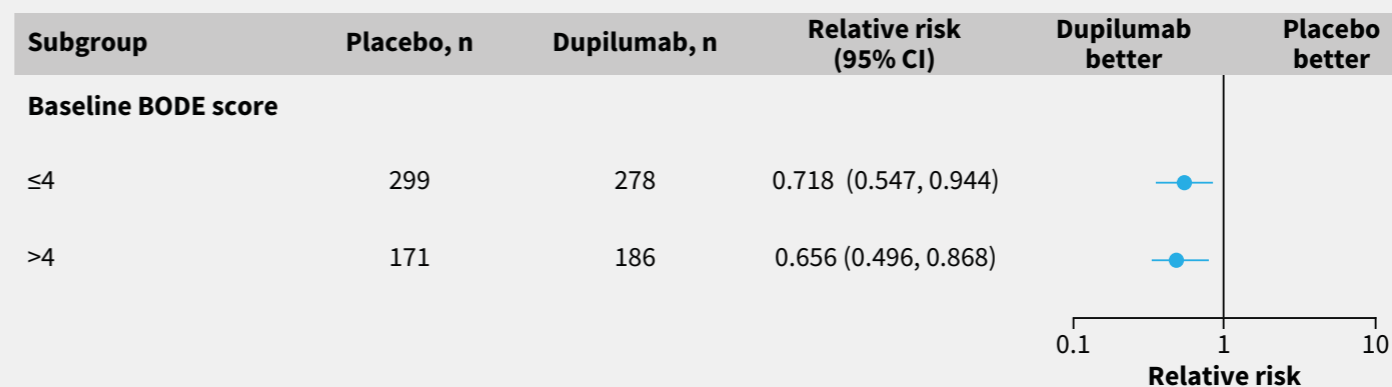
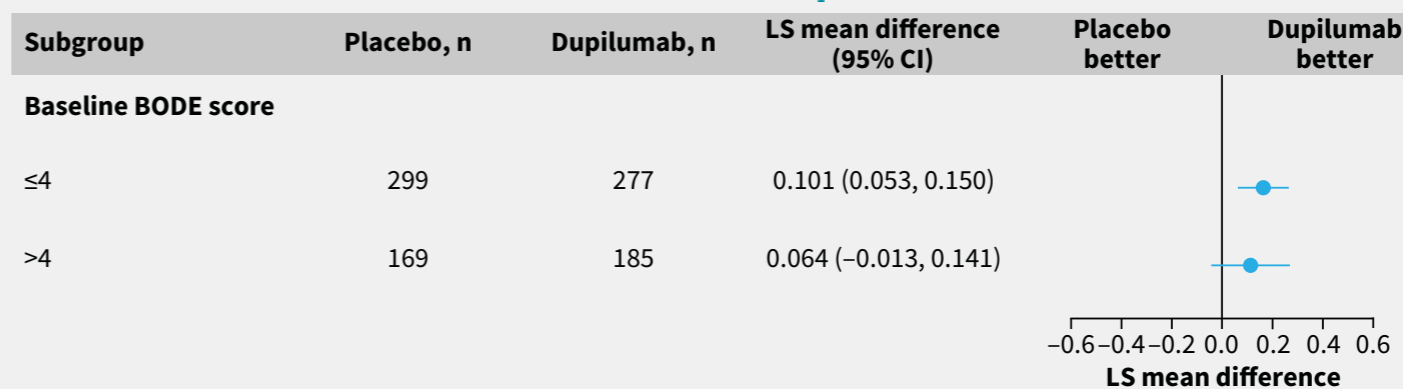


Figure 2. Dupilumab vs placebo improved pre-bronchodilator FEV₁ at Week 12, regardless of BODE score.



Bibliografia

- 1) Vogelmeier CF et al. Dupilumab E icacy in Patients With COPD and Type 2 Inflammation Irrespective of Mortality Risk Score. Abs.PA4782; ERS 2024, Vienna
- 2) GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Lancet Respir Med. 2020;8:585-96.
- 3) Celli BR, Wedzicha JA. N Engl J Med. 2019;381:1257-66.
- 4) Wedzicha JA, et al. Eur Respir J. 2017;49:1600791.
- 5) Bafadhel M, et al. Respiration. 2009;78:256-62.
- 6) Singh D, et al. Eur Respir J. 2014;44:1697-700.
- 7) Yun JH, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:2037-47.e10.

Bpco, itepekimab riduce riacutizzazioni in pazienti ex fumatori

Il trattamento con itepekimab ha comportato una riduzione del 51% del tasso annualizzato aggiustato di riacutizzazioni in ex fumatori con Bpco di grado moderata/grave e storia di riacutizzazioni.

Queste le conclusioni di un'analisi post-hoc di uno studio pilota di fase 2a [1], presentato nel corso del **congresso** annuale della **European Respiratory Society**.

Razionale e obiettivi dello studio

Come è noto, le riacutizzazioni contribuiscono alla morbilità e alla mortalità dei pazienti con Bpco e peggiorano la loro qualità di vita e non sempre le terapie standard riescono a prevenirne l'insorgenza in modo adeguato in tutti i pazienti affetti da malattia.

Itepekimab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro IL-33 (un attivatore e amplificatore di un ampio spettro di infiammazioni, comprese le vie infiammatorie di tipo 1 e 2), che è stato implicato nella patogenesi della Bpco (**vedi box**).

In uno studio di fase 2a, in doppio cieco, controllato con placebo, proof-of-concept, condotto su pazienti con Bpco di grado moderato-grave, avente lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di itepekimab, l'endpoint primario (riduzione delle riacutizzazioni e miglioramento della funzione polmonare) non è stato raggiunto in tutti i pazienti reclutati (fumatori ed ex fumatori), tranne che nel sottogruppo degli ex fumatori [2].

Su questi presupposti è stata disegnata la nuova analisi post-hoc dello studio, che si è proposta di confermare l'efficacia di itepekimab negli ex fumatori con Bpco di grado moderato-grave, stratificati in base alla frequenza di riacutizzazioni pregresse.

Disegno dello studio e outcome valutati

Lo studio originario aveva reclutato pazienti con Bpco di grado moderato-grave, età compresa tra 40 e 75 anni, status di fumatore o ex fumatore con (≥ 10 pacchetti-anno), diagnosi di Bpco da ≥ 1 anno, in terapia inalatoria doppia o tripla, valori percentuali di ppFEV1 post-broncodilatatore compresi tra il 30% e l'80%, un rapporto FEV1/FVC post-broncodilatatore $< 70\%$, ≥ 2 riacutizzazioni moderate o ≥ 1 riacutizzazione grave di Bpco occorse nell'anno precedente lo screening.

Per questa analisi specifica, sono stati considerati i soli pazienti ex fumatori ($n=157$) con Bpco di grado moderato-grave e una storia di riacutizzazioni frequenti nel corso dell'anno precedente lo screening (2 o ≥ 3 riacutizzazioni di Bpco).

Di questi, 81 erano stati randomizzati a trattamento con itepekimab 300 mg ogni 2 settimane (q2w), mentre 76 erano stati randomizzati a trattamento con placebo q2w per 24-52 settimane.

Gli outcome valutati, previa stratificazione dei pazienti in base alla frequenza di riacutizzazioni, sono stati:

- i tassi annualizzati aggiustati di riacutizzazioni moderate o gravi
- il tempo al primo evento di riacutizzazioni moderata o grave

Box

Itepekimab: meccanismo d'azione

Itepekimab è un nuovo promettente farmaco biologico, sviluppato grazie ad una collaborazione tra Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, attualmente allo studio nel trattamento delle malattie respiratorie (asma grave e Bpco).

Si tratta di un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio specifico l'interleuchina-33 (IL-33), una citochina con funzione di allarmina implicata in vari processi infiammatori.

Avendo come bersaglio questa citochina, itepekimab offre un nuovo meccanismo d'azione che affronta le cause principali dell'infiammazione e del danno tissutale nell'asma e nella Bpco.

Nell'asma, l'anticorpo monoclonale potrebbe fornire un'alternativa ai pazienti che non rispondono adeguatamente alle terapie esistenti. Nella Bpco, itepekimab potrebbe aprire una nuova strada per ridurre l'infiammazione cronica e il rimodellamento dei tessuti che caratterizzano la malattia.

L'IL-33 è un membro della famiglia delle citochine IL-1 ed è nota per essere un mediatore cruciale nella risposta infiammatoria. Viene rilasciata dalle cellule epiteliali ed endoteliali in seguito a danni cellulari o stress, innescando una risposta immunitaria attraverso il suo recettore, ST2. Questa via di segnalazione porta all'attivazione di varie cellule immunitarie, tra cui le cellule T-helper 2 (Th2), le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2) e i mastociti, che contribuiscono al milieu infiammatorio caratteristico dell'asma e della Bpco.

Gli studi clinici fin qui condotti hanno dimostrato che Itepekimab può fornire benefici significativi nell'asma grave nella Bpco. Negli studi clinici di Fase 2, i pazienti con asma da moderato a grave trattati con Itepekimab hanno registrato una riduzione delle riacutizzazioni e un miglioramento della funzionalità polmonare rispetto a quelli trattati con un placebo. Analogamente, gli studi condotti su pazienti affetti da Bpco hanno dimostrato che Itepekimab può ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e migliorare la salute respiratoria complessiva.

Itepekimab, oltre che nell'asma e nella Bpco, è attualmente allo studio nel trattamento di altre condizioni infiammatorie per valutare le implicazioni terapeutiche derivanti dall'inibizione dell'IL-33 a più ampio raggio.

Risultati principali

Nel gruppo itepekimab, 55 pazienti (età media: 66,5 anni; 45,5% donne) hanno sperimentato due eventi di riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening mentre 26 (età media: 66,4 anni; 30,8% donne) hanno avuto tre o più riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening.

Nel gruppo placebo, invece, 52 pazienti (età media: 66,4 anni; 57,7% donne) hanno sperimentato due riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening e 24 (età media: 65,2 anni; 54,2% donne) hanno avuto tre o più riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening.

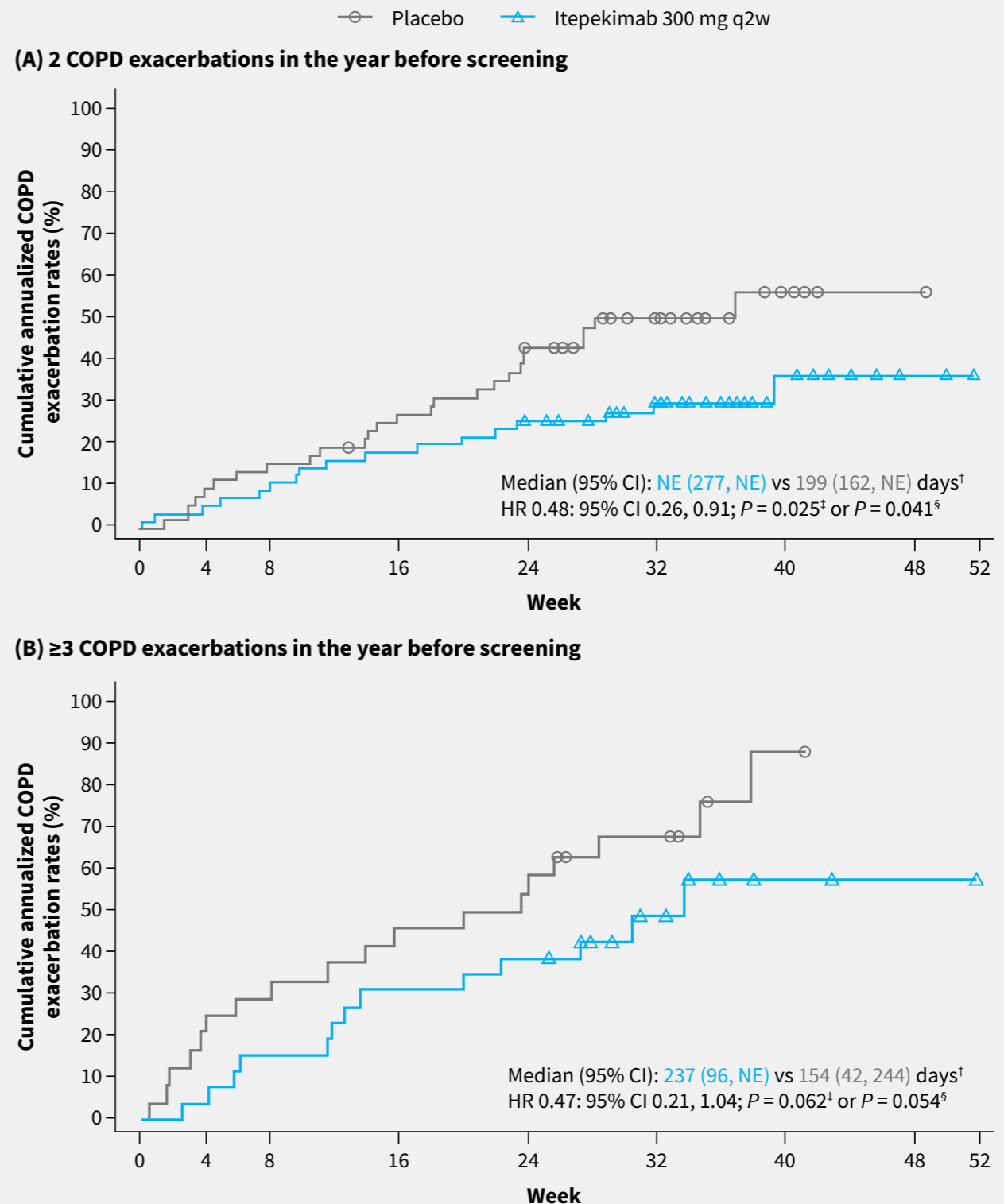
Tra i pazienti con due riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening, i ricercatori hanno osservato un tempo più lungo alla prima riacutizzazioni moderata/grave nel gruppo itepekimab rispetto al placebo (HR = 0,48; 95% CI, 0,26-0,91). **(fig.1A)**

Analogamente, i pazienti con almeno tre riacutizzazioni nell'anno precedente allo screening che erano stati trattati con itepekimab hanno avuto un tempo più lungo alla prima riacutizzazioni rispetto a quelli trattati con placebo (mediana: 237 giorni vs. 154 giorni; HR = 0,47; IC95%:0,21-1,04) **(fig.1B)**

Valutando i tassi annualizzati aggiustati di riacutizzazioni moderata/grave nei due sottogruppi di pazienti stratificati per la frequenza di riacutizzazioni, il gruppo itepekimab ha registrato un tasso inferiore del 51% rispetto al gruppo placebo (0,54 vs. 1,09; $P < 0,05$) **(fig. 2A)**

I ricercatori hanno riscontrato questo risultato anche nel sottogruppo con tre o più riacutizzazioni, con

Figure 1. Itepekimab increased the time to the first moderate or severe COPD exacerbations in former smokers regardless of exacerbation history.



[†]Derived from Kaplan-Meier estimates. [‡]Derived from Cox regression models. [§]Derived from log-rank test.

un tasso inferiore del 51% tra coloro che erano stati trattati con itepekimab rispetto al placebo (1,26 vs. 2,59; $P < 0,05$) (fig. 2B)

Il commento allo studio degli autori

Nel complesso, da questa analisi è emerso che, negli ex fumatori con Bpco di grado moderato-grave, itepekimab ha ridotto significativamente il tasso di riacutizzazioni di Bpco indipendentemente dalla frequenza delle riacutizzazioni pregresse.

Nel commentare lo studio alla fine della presentazione del lavoro al congresso, Klaus F. Rabe, professore di Medicina polmonare presso l'Università di Kiel (Germania), ha sottolineato come questi risultati siano in linea con quanto ci si sarebbe aspettati per quanto riguarda il miglioramento degli outcome indipendentemente dalle caratteristiche di base negli ex fumatori con Bpco. I dati dimostrano che l'anamnesi delle riacutizzazioni non ha un impatto sugli outcome clinici in questa popolazione, con itepekimab che riduce le riacutizzazioni del 51% rispetto al placebo, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano avuto due o tre o più riacutizzazioni nell'anno precedente lo screening.

Itepekimab è attualmente allo studio in due trial di fase 3 che hanno completato l'arruolamento, e i risultati sono attesi per la seconda metà del prossimo anno.

Nicola Casella

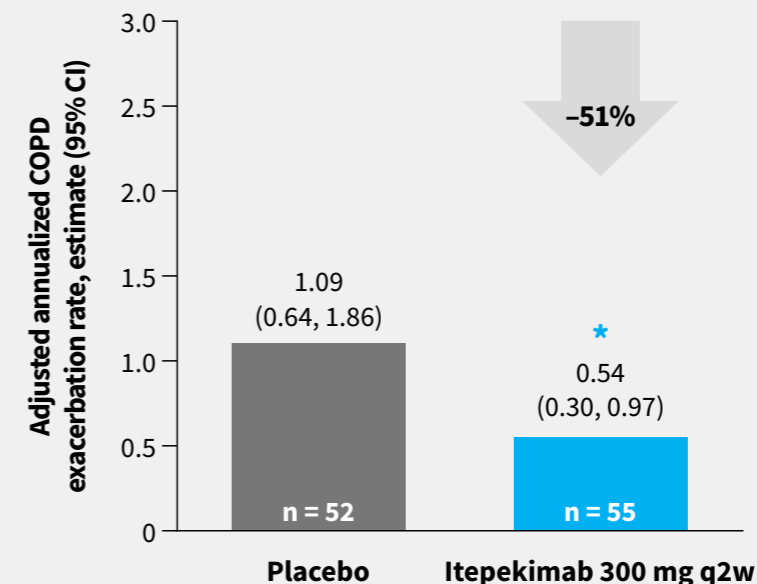
Bibliografia

Rabe K et al. Reduction in exacerbations with itepekimab in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by prior exacerbation frequency; Abs. OA3645; ERS 2024, Vienna

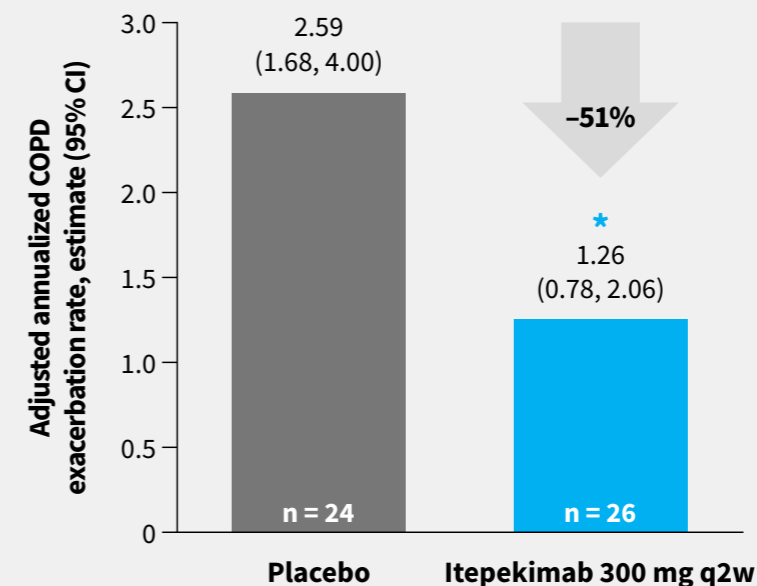
Rabe KF et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. Lancet Respir Med. 2021 Nov;9(11):1288-1298. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00167-3. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302758.

Figure 2. Itepekimab significantly reduced COPD exacerbation rates in former smokers regardless of exacerbation history.

(A) 2 COPD exacerbations in the year before screening



(B) ≥ 3 COPD exacerbations in the year before screening



* $P < 0.05$ vs matching placebo.

Bpco, esacerbazioni di malattia si associano ad attivazione pathway protrombotici

Le **esacerbazioni** nei pazienti affetti da **Bpco** si associano allo stato protrombotico mediante formazione di complessi piastrine-monociti, attivazione dell'endotelio e incremento della produzione di trombina.

Lo dimostrano i risultati di uno studio presentato nel corso del **congresso annuale ERS**, che suggerisce la necessità di condurre nuove ricerche approfondite sull'impatto degli eventi di riacutizzazione di Bpco sul rischio trombotico.

Razionale e disegno dello studio

Le esacerbazioni di Bpco sono notoriamente associate ad un incremento del rischio di trombosi arteriosa e venosa.

In letteratura sono state descritte alterazioni delle vie protrombotiche e fibrinolitiche in caso di gravi esacerbazioni ospedalizzate, ed è stato dimostrato che l'attivazione del complemento potrebbe contribuire all'insorgenza di un fenotipo pro-trombotico.

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare se alterazioni simili si verificano durante gli episodi di esacerbazione di malattia trattati in comunità.

A tal scopo, sono stati condotti prelievi ematici in pazienti con Bpco al basale, in fase di esacerbazione e, in un sottogruppo, durante la fase di recupero.

Questi sono serviti per la valutazione dei livelli di D-dimero, fibrinogeno, per verificare l'attivazione del complemento (C3a, C5a, SC5b9 e frammento BB), della generazione di trombina (mediante trombografia automatica calibrata) e della fibrinolisi (mediante turbidimetria).

E' stata quindi determinata la variazione la variazione di ciascun biomarcatore al momento della riacutizzazione e, da ultimo, è stata condotta un'analisi di sensibilità corretta per le esacerbazioni multiple per singolo paziente.

Risultati principali

Sono stati oggetto di valutazione 64 eventi di esacerbazione di Bpco, occorsi in 43 pazienti [età media 73,8±8], 57,1% maschi].

E' emerso, dall'analisi dei dati, che le esacerbazioni erano associate ad un aumento della generazione di trombina (concentrazione di picco di trombina: 242,4 vs. 236,7nM, p=0,0003; potenziale trombinico endogeno: 1226 vs. 1135,6 nM/min, p=0,0004) e a compromissione della fibrinolisi (tempo di lisi del coagulo [CLT]: 80,5 vs. 67 minuti, p=0,007) rispetto al basale.

Non solo: i livelli di fibrinogeno (3,9 vs. 3,7g/L, p=0,02), di C3a (140,8 vs. 82,1ng/mL, p=0,02), C5a (7,3 vs. 6,9ng/mL, p=0,0002) e SC5b9 (210,7 vs. 172,8ng/mL, p=0,0004) sono aumentati.

La CLT è rimasta elevata a 2 settimane (p=0,004), normalizzandosi a 6 settimane.

Da ultimo, tutte le relazioni sopra indicate si sono mantenute anche nell'analisi di sensibilità.

In conclusione, alla luce di quanto osservato, da questo studio emerge come le esacerbazioni di Bpco trattate in comunità siano associate all'attivazione di vie procoagulanti e ad alterazioni prolungate della fibrinolisi.

Di qui la necessità che gli studi futuri esaminino l'impatto di questo fenomeno sul rischio trombotico in occasione di eventi di esacerbazione.



Bibliografia

MacLeod M et al. Activation of prothrombotic pathways during community-treated exacerbation of COPD. Poster ID 383; ERS 2024, Vienna

Bpco, il monitoraggio continuo della temperatura al braccio mediante dispositivo indossabile predice le riacutizzazioni di malattia

Utilizzando i dati del **monitoraggio continuo della temperatura** di pazienti affetti da **Bpco** mediante **dispositivo indossabile** applicato ad un braccio, un algoritmo basato sull'intelligenza artificiale è stato in grado di prevedere precocemente l'insorgenza di episodi di esacerbazioni di malattia.

Lo dimostrano i risultati di uno studio di fattibilità, presentato al **Congresso internazionale della European Respiratory Society**.

Razionale e disegno dello studio

I pazienti con Bpco possono andare spesso incontro ad episodi di riacutizzazione di malattia, che si caratterizzano, per un deciso peggioramento generale della sintomatologia – tosse, espettorato, respiro difficile e affannoso, dispnea. E' peraltro noto che gli eventi di riacutizzazione possono mimare sintomi influenzali comuni come febbre, dolori articolari e stanchezza generalizzata.

Le esacerbazioni di Bpco, come è noto, incidono sulla morbilità e sulla mortalità, ma spesso questi eventi sono presentati in ritardo o non vengono segnalati agli operatori sanitari.

L'obiettivo di questo studio, pertanto, è stato quello di valutare la fattibilità del monitoraggio continuo della temperatura per la diagnosi precoce delle riacutizzazioni della Bpco.

A tal scopo, i ricercatori hanno sottoposto i partecipanti della coorte di esacerbazioni di Bpco di Londra (EXCEL) al monitoraggio continuo domiciliare della temperatura corporea, utilizzando un sensore indossabile, per 9 mesi.

Le esacerbazioni verificatesi durante questo periodo sono state definite clinicamente secondo i criteri EXCEL stabiliti, utilizzando le schede del diario giornaliero dei sintomi e i rapporti dei pazienti.

Un sottogruppo di episodi di esacerbazione e di dati precedenti, compresi quelli relativi alle infezioni del tratto respiratorio inferiore, è stato utilizzato per addestrare il sistema di AI a prevedere le esacerbazioni, utilizzando le variazioni di temperatura occorse nei 7 giorni precedenti l'evento di esacerbazione.

A questo punto, è stata valutata la sensibilità di questa previsione dell'AI.

Le cosiddette fasi di controllo, in cui non si sono verificate riacutizzazioni, sono state utilizzate per testare la specificità di questo tool predittivo.

Risultati principali

Lo studio ha reclutato 37 pazienti con Bpco che sono stati monitorati per un totale di 970 settimane (età media: 71,8±8,1 anni, 51% maschi).

Passando ai risultati, è emerso che i pazienti hanno sviluppato 30 episodi di esacerbazione di Bpco diagnosticati clinicamente, di cui 24 con una qualità dei dati sufficiente per la previsione dell'AI (80,0%).

Un totale di 20 esacerbazioni su 24 sono state previste dall'AI (83,3% di sensibilità).

In 32 fasi controllo, solo 3 esacerbazioni previste con questo strumento non si sono verificate (90,6% di specificità).

In conclusione, il monitoraggio continuo della temperatura potrebbe essere utilizzato nei pazienti con Bpco e potrebbe favorire la diagnosi precoce delle esacerbazioni.

In futuro, si dovrà lavorare su coorti più ampie per confermare questo dato e i possibili benefici della diagnosi precoce e dell'intervento in questo gruppo di pazienti.

Bibliografia

MacLeod M et al. Detecting COPD exacerbations using AI predictive modelling with continuous temperature sensing. Poster ID 379, ERS 2024, Vienna.



Bpco, con ensifentrina una nuova terapia all'orizzonte per i pazienti sintomatici ed esacerbatori frequenti

La ricerca farmacologica della **Bpco** sta cominciando a portare i primi frutti, in termini di nuovi farmaci prossimamente disponibili nel trattamento di questa condizione clinica.

Un'altra novità presentata al **congresso ERS** è rappresentata da **ensifentrina**, il solo **inibitore di PDE3/PDE4** ad oggi sviluppato per il trattamento della Bpco approvato per questa indicazione terapeutica dall'ente regolatorio Usa (Fda) [attualmente allo studio anche nell'asma e nella fibrosi cistica].

Il congresso ha rappresentato l'occasione utile per parlare di questa opportunità terapeutica e presentare i risultati degli studi registrativi che sono stati alla base della sua approvazione negli Usa e si spera presto anche in Europa. Lo ha fatto la prof.ssa **Paola Rogliani** (Ordinaria di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Roma Tor Vergata; Direttore UOC Malattie Apparato Respiratorio, Fondazione Policlinico Tor Vergata), nel corso di una sessione dedicata alle novità nel trattamento della Bpco.

Razionale d'impiego di ensifentrina nella Bpco

Come è noto, la Bpco rappresenta una condizione clinica di difficile trattamento, caratterizzata da difficoltà respiratorie dovute all'infiammazione cronica e all'ostruzione delle vie aeree respiratorie.

L'approccio standard al trattamento di basa sull'impiego dei broncodilatatori e dagli steroidi inalatori (questi ultimi aventi un impatto limitato sull'infiammazione sottostante la Bpco).

Ciò premesso, molti pazienti non risultano responder a queste terapie: di qui la necessità di ricorrere ad alternative terapeutiche efficaci.

Il riconoscimento che l'isoenzima PDE4 rappresenta il principale isoenzima nella maggior parte delle cellule infiammatorie importanti nella patogenesi dell'asma e della Bpco, e che la PDE3 è l'isoenzima PDE predominante nelle cellule muscolari delle vie aeree respiratorie (ASM) e la sua inibizione produce il rilassamento dell'ASM e l'aumento del rilassamento evocato dalla stimolazione dei β 2-adrenocettori, ha portato allo sviluppo di farmaci con doppia attività inibitoria sia per la PDE3 che per la PDE4, al fine di ottenere nella stessa molecola un'attività broncodilatatrice e antinfiammatoria.

Ensifentrina è il primo esponente di una classe di farmaci, gli inibitori duali selettivi delle fosfodiesterasi 3 e 4 (PDE-3 e 4), progettato per massimizzare l'efficacia e ridurre gli eventi avversi attraverso un'elevata selettività per le fosfodiesterasi 3 e 4 (PDE-3 e PDE-4) rispetto ad altri enzimi e recettori, così da minimizzare gli effetti fuori bersaglio.

Nello specifico, ensifentrina presenta un'affinità per PDE-3 che è 3700 volte più elevata di PDE-4. Ciò suggerisce che funziona in primis come inibitore di PDE-3, agendo in modo predominante come broncodilatatore.

La somministrazione diretta ai polmoni tramite inalazione ha lo scopo di massimizzare l'esposizione polmonare alla molecola, riducendo al minimo la distribuzione sistemica e i potenziali eventi avversi. Negli studi clinici che hanno coinvolto oltre 1.400 pazienti il farmaco è stato ben tollerato.

Gli studi clinici alla base dell'approvazione di ensifentrina

Gli **studi ENHANCE** (Ensifentrine as a Novel inHAled Nebulized COPD thErapy) 1 e 2, sono due trial clinici randomizzati e controllato vs. placebo, condotti in doppio cieco, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ensifentrina nebulizzata, sia in monoterapia che come terapia add on ad un singolo broncodilatatore (LAMA o LABA) rispetto a placebo. Quasi il 20% dei pazienti dei due trial era stato sottoposto anche a trattamento con ICS.

I due trial hanno replicato le misure di efficacia e di sicurezza a 24 settimane. ENHANCE-1, però, ha anche valutato la safety a più lungo termine (48 settimane). Ciascuno dei due trial aveva incluso, approssimativamente, 800 pazienti con Bpco sintomatica, di grado moderato-severo, residenti principalmente negli Usa e in Europa.

I pazienti di entrambi gli studi erano stati randomizzati al trattamento con una dose nebulizzata (3 mg) di ensifentrina o con placebo due volte al giorno per 24 settimane nel trial ENHANCE-2 e per 24 o 48 settimane nello studio ENHANCE-1.

L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento della funzione polmonare con ensifentrina, misurato come AUC da 0 a 12 ore della FEV1 media post-somministrazione a 12 settimane. Tra gli endpoint secondari chiave misurati vi erano quelli relativi alla funzione polmonare (FEV1 al picco e diurna "a valle"), ai sintomi e alla qualità della vita fino a 24 settimane (SGRQ e E-RS), nonché le esacerbazioni a 24 settimane.

Quanto, alla safety, questa è stata valutata sia a 24 settimane in entrambi gli studi che a 48 settimane nello studio ENHANCE-1.

I risultati principali degli studi

Dai dati di entrambi i trial è emerso che ensifentrina ha indotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (FEV1 entro 0-12 ore dalla somministrazione rispetto al placebo in entrambi gli studi, outcome primario).

Il trattamento con il farmaco ha ridotto il tasso di esacerbazioni moderate-severe vs. placebo e aumentato il tempo alla prima esacerbazione nel corso di 24 settimane sia negli studi ENHANCE 1 (risk ratio: 0,64; p= 0,05; hazard ratio: 0,62; p=0,038) che ENHANCE 2 (risk ratio: 0,57; p= 0,009; hazard ratio: 0,58; p= 0,009).

Non solo: nello studio ENHANCE 1 ensifentrina ha migliorato notevolmente i sintomi e la qualità della vita rispetto al placebo a 24 settimane.

I risultati di ENHANCE 2 hanno evidenziato tendenze simili a favore dell'ensifentrina, anche se le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica a 24 settimane. Tuttavia, gli effetti dell'ensifentrina rispetto al placebo sono stati complessivamente coerenti in tutti gli endpoint dei sintomi e della qualità della vita durante tutto il periodo di studio.

Inoltre, il farmaco inalato è risultato ben tollerato, con percentuali simili di pazienti trattati con ensifentrina e placebo che hanno riportato eventi avversi emergenti dal trattamento (38,4% e 36,4% in ENHANCE 1 e 35,3% e 35,4% in ENHANCE 2, rispettivamente).

Gli eventi avversi più comuni erano rappresentati dalla nasofaringite, dall'ipertensione e dalla lombalgia, segnalati in meno del 3% dei pazienti del gruppo ensifentrina.

Non solo riduzione delle riacutizzazioni e miglioramento della funzione polmonare

Un'analisi dei dati in pool dei due studi registrativi, presentata al congresso dell'American Thoracic Society questa primavera, ha anche dimostrato la superiore capacità del farmaco di migliorare la dispnea.

Utilizzando il Transition Dyspnea Index (TDI), i ricercatori hanno riscontrato un miglioramento di entità maggiore della dispnea/respiro dal basale a 24 settimane tra coloro che erano stati randomizzati a trattamento con ensifentrina rispetto al placebo (media quadratica: 2; IC95%: 1,5-2,4 vs. 0,9; IC95%: 0,4-1,4; $P < 0,05$).

Inoltre, i ricercatori hanno classificato i pazienti con un miglioramento minimo di 1 unità TDI come responder. I responder costituivano il 65% del gruppo ensifentrina alla settimana 24, mentre erano solo il 45% del gruppo placebo (OR corretto per il placebo = 1,9; IC95%:1,5-2,7; $P < 0,05$).

Non solo: la percentuale di pazienti responder tra quelli randomizzati ad ensifentrina è risultata maggiore alla settimana 6 e alla settimana 12 rispetto al gruppo placebo.

In tutti i sottogruppi di pazienti stratificati per sesso, età, bronchite cronica, status di fumatore e livelli di eosinofili al basale, i ricercatori hanno continuato a riscontrare che i pazienti trattati con ensifentrina erano in percentuali maggiori responder rispetto a quelli trattati con placebo.

L'unico dato sorprendente è stato quello dell'entità del miglioramento della dispnea, dato che circa il 60% dei soggetti stava assumendo terapie inalatorie concomitanti che hanno dimostrato di migliorare anche la dispnea legata alle attività quotidiane.

Alla luce di questi dati, pertanto, ensifentrina rappresenta, nel ventaglio delle opzioni terapeutiche per la Bpco, un nuovo trattamento potenzialmente utile per questi pazienti che restano sintomatici e vanno incontro ad esacerbazioni frequenti, nonostante il trattamento massimizzato con le terapie standard rappresentate dai broncodilatatori e dagli steroidi inalatori.

Bibliografia di riferimento

Cazzola M et al. The future of bronchodilation: looking for new classes of bronchodilators. *European Respiratory Review* 2019 28: 190095; DOI: 10.1183/16000617.0095-2019

Calzetta L et al. Pharmacological Interpretation of the Efficacy of Ensifentrine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from ENHANCE Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 15;209(2):224-225. doi: 10.1164/rccm.202308-1355LE. PMID: 37939379; PMCID: PMC10806426.

Anzueto A et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-09440C.

Mahler DA, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;doi:10.1154/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1205.

Bpco, come correlano tra loro l'eosinofilia con lo spessore delle vie aeree respiratorie?

Uno studio presentato nel corso del **congresso ERS** suggerisce che la valutazione dello spessore delle vie aeree respiratorie alla Tc potrebbe essere utile per colpire **l'infiammazione eosinofila** in questo distretto con i **farmaci biologici**, migliorando le possibilità di cura. Ciò alla luce dei primi risultati positivi sul loro impiego, con la prima approvazione di uno di questi, dupilumab, nei pazienti con Bpco e infiammazione di tipo 2.

Razionale e obiettivo dello studio

Come è noto, la Bpco è caratterizzata da una ostruzione irreversibile delle vie aeree respiratorie ed è anche stato ampiamente dimostrato in letteratura come la conta degli eosinofili nel sangue (BEC) si associ alla risposta agli steroidi inalatori.

L'osservazione recente dell'esistenza di una correlazione tra BEC e la conta di eosinofili subepiteliale a livello delle vie aeree prossimali ha suggerito l'ipotesi che la persistenza di BEC elevate possa correlare con l'evidenza radiografica di ispessimento delle vie aeree respiratorie.

Di qui il nuovo studio, che si è proposto di verificare la correttezza di questa ipotesi, ricorrendo alla Tac quantitativa.

Lo studio in breve

I ricercatori hanno reclutato 100 pazienti afferenti ad una coorte britannica di pazienti con Bpco, ed hanno effettuato la misurazione della conta degli eosinofili nel sangue (BEC) a ca-

denza annuale per 4 anni in condizione stabili, raccogliendo i dati sulle esacerbazioni prima del trattamento con corticosteroidi orali.

Nel fare ciò, hanno classificato i pazienti in base alla conta di eosinofili nei tre gruppi seguenti:

- Gruppo con eosinofilia persistente - BEC > 300 in almeno tre visite ma non < 250 in tutte le visite
- Gruppo con eosinofilia intermittente - BEC > 300 in almeno una visita ma < 250 in almeno una visita
- Gruppo con eosinofilia "assente" - BEC < 300 in tutte e quattro le visite previste dal protocollo dello studio

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a TAC quantitativa, che è stata utilizzata per valutare il rapporto lume-parete delle vie aeree (Pi10), l'enfisema, l'air trapping e l'opacità a vetro smerigliato.

I risultati hanno mostrato che l'indice Pi10 era significativamente più elevato nel gruppo di pazienti con eosinofilia persistente rispetto ai gruppi con eosinofilia assente o intermittente (**fig.1**)

I ricercatori non hanno riscontrato differenze tra questi gruppi per quanto riguarda l'intrappolamento dell'aria, l'enfisema o l'opacità a vetro smerigliato.

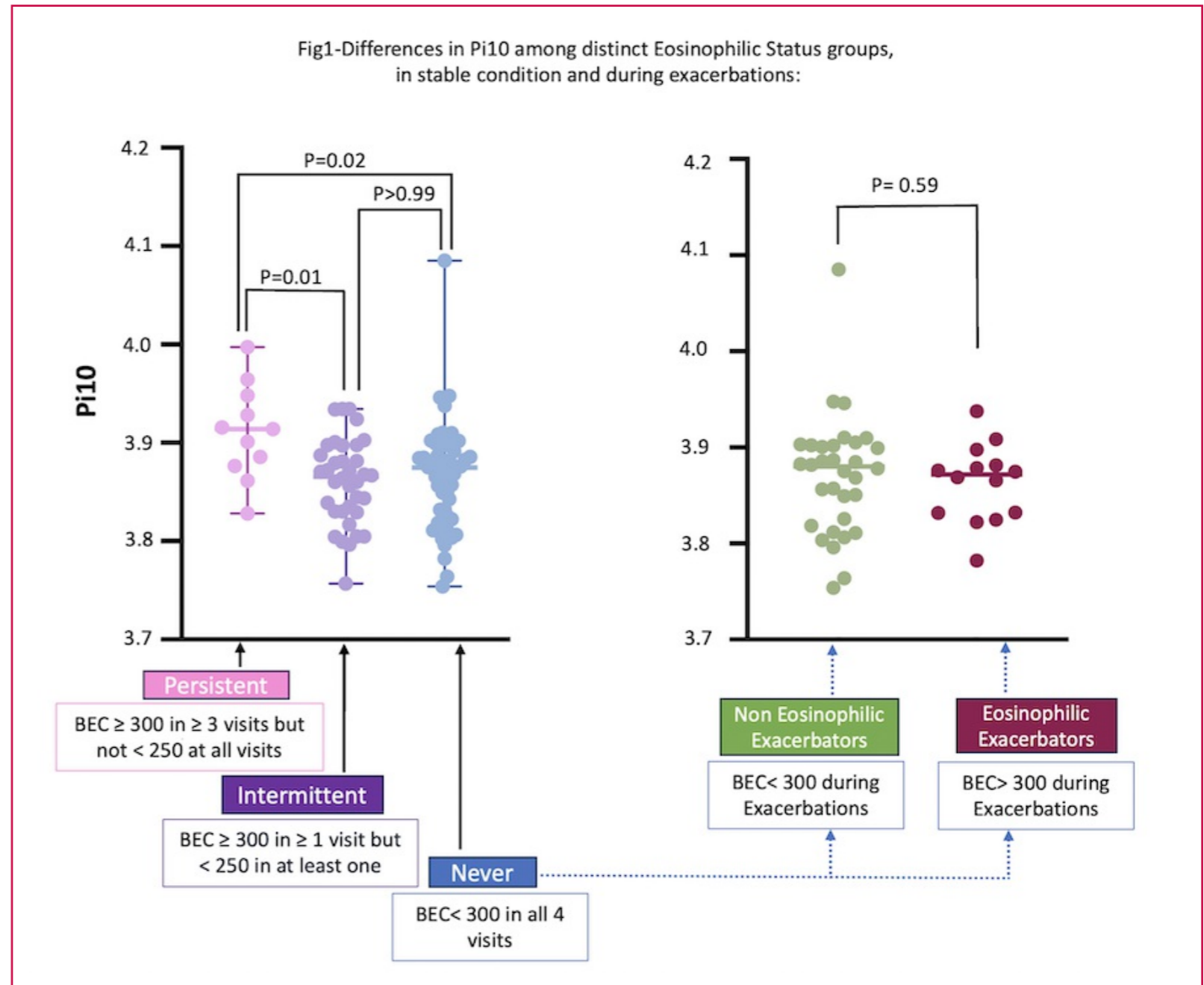
Non è stata documentata, inoltre, nessuna differenza significativa nel Pi10 tra gli esacerbatori eosinofili e i non esacerbatori eosinofili.

Riassumendo

Questi risultati, in conclusione, suggeriscono che l'eosinofilia persistente in presenza di Bpco si associa ad un aumento dello spessore delle pareti delle vie aeree. Ciò potrebbe avere importanti implicazioni cliniche, in quanto suggerisce la possibilità di modificare lo spessore delle vie aeree nei pazienti affetti da Bpco intervenendo sull'infiammazione eosinofila delle vie aeree con i farmaci biologici.

Bibliografia

Baraldi F et al. The relationship between airway thickness and persistent eosinophilia in COPD. Poster ID 3965; ERS 2024, Vienna



Bpco, la voce registrata allo smartphone potrebbe indicare una riacutizzazione dei sintomi di malattia

Secondo uno studio pilota presentato al **Congresso della European Respiratory Society (ERS)** a Vienna, in Austria, i cambiamenti nella voce delle persone registrati su uno smartphone possono segnalare una grave recrudescenza dei sintomi di Bpco (1).

Lo studio è stato presentato da **Loes van Bommel**, ricercatrice presso il dipartimento di medicina respiratoria del Centro Medico Universitario di Maastricht, nei Paesi Bassi che ha ricordato come: “...dopo un’esacerbazione, i pazienti riferiscono una qualità di vita inferiore, un peggioramento della loro funzione polmonare e un incremento del rischio, prolungato nel tempo, di andare incontro ad eventi cardiovascolari come infarto e ictus”.

“È fondamentale, pertanto – continua van Bommel - individuare le riacutizzazioni il più precocemente possibile, in modo da poter somministrare un trattamento adeguato. Purtroppo, è difficile individuare le riacutizzazioni al loro esordio, poiché i sintomi iniziano solitamente quando i pazienti sono a casa”.

Lo studio in breve

“Alertati dai pazienti e dalle loro famiglie sul riscontro di cambiamenti nella voce prima e durante le esacerbazioni – spiega van Bommel – ci siamo proposti di verificare, con questo studio pilota, se fosse possibile registrare il parlato dei pazienti a

casa e analizzare queste registrazioni per individuare i primi segnali di un’esacerbazione”.

A tal scopo, 28 persone affette da Bpco hanno partecipato alla ricerca. I ricercatori hanno chiesto loro di registrare la propria voce tramite un’applicazione per smartphone ogni giorno per 12 settimane. Hanno registrato se stessi mentre dicevano “aah” per il tempo massimo che riuscivano a fare con un solo respiro, poi hanno letto un breve paragrafo di una storia o risposto a una domanda.

I partecipanti hanno anche compilato un questionario giornaliero per valutare i sintomi della Bpco. Durante lo studio, ci sono state 16 occasioni in cui un paziente ha sperimentato una riacutizzazione dei sintomi.

I ricercatori hanno analizzato le registrazioni vocali, alla ricerca di quelle variazioni che coincidevano con le riacutizzazioni dei sintomi. Hanno scoperto, allora, che la voce dei pazienti diventava più acuta quando era imminente un’esacerbazione. Hanno anche riscontrato un maggiore “jitter” nella voce dei pazienti quando stava iniziando un’esacerbazione (NdR: il “jitter” si verifica quando la voce suona affannosa o rauca).

“C’erano chiare differenze tra le registrazioni dei pazienti in un giorno normale e nel primo giorno di esacerbazione – ha af-

fermato van Bommel -. Ciò ha confermato la nostra ipotesi che il linguaggio cambia in modo significativo, anche all'inizio di una riacutizzazione”.

Risultati preliminari, lo studio prosegue

La dr.ssa van Bommel, alla fine della presentazione del lavoro, ha tenuto a sottolineare come “si tratti di risultati preliminari, da convalidare su un numero maggiore di pazienti con Bpco. Se saremo in grado di farlo, apriremo la strada alla diagnosi e all'individuazione precoce delle esacerbazioni in ambiente domestico. Ciò consentirebbe ai pazienti di gestire autonomamente questi eventi a casa”.

“Anche se ogni malattia è diversa – ha aggiunto - l'analisi del linguaggio potrebbe potenzialmente aiutare anche in altre patologie respiratorie. Sospettiamo, infatti, che esistano biomarcatori vocali per molte malattie respiratorie”.

Il team di ricercatori coinvolti in questo studio pilota sta ora pianificando di continuare la ricerca iniziata. Per questi motivi, in collaborazione con i ricercatori del Radboud University Medical Centre nei Paesi Bassi, il team metterà a punto un'applicazione mobile con le persone affette da Bpco.

L'applicazione SPEAK sarà utilizzata dai pazienti per rilevare le esacerbazioni tramite segnali vocali e fornire supporto per il trattamento dei sintomi a casa. Allo stesso tempo, i ricercatori stanno studiando come raccogliere, archiviare e analizzare i dati vocali in modo responsabile, in modo da mantenere la privacy di chi parla.

Il commento allo studio

Intervenuto durante la discussione seguita alla presentazione dello studio, Il prof. **Frits Franssen**, segretario dell'assemblea ERS per l'assistenza clinica e la fisiologia respiratoria, capo

del Dipartimento di Medicina Respiratoria del Centro Medico Universitario di Maastricht, Paesi Bassi, non compreso tra gli autori della ricerca, ha commentato: “La Bpco è una patologia comune e grave. Quando i sintomi si aggravano, possono portare a un deterioramento a lungo termine della salute e possono persino essere fatali. Se individuiamo per tempo queste esacerbazioni e le trattiamo, sappiamo che spesso si possono evitare gravi complicazioni. Attualmente, ciò significa che il paziente o la sua famiglia decidono che qualcosa non va e si recano da un medico per una valutazione e degli esami”.

“Questa ricerca – ha continuato Franssen - è interessante perché suggerisce che i primi segnali di un'esacerbazione di Bpco possono essere rilevati attraverso i cambiamenti nella voce del paziente registrata su uno smartphone. Questa scoperta, ora, deve essere verificata in uno studio più ampio. Se verrà convalidata, potrebbe portare a un sistema rapido ed efficiente per avvisare il paziente e il suo medico della necessità di un trattamento”.

“Poiché funziona tramite smartphone – ha aggiunto in conclusione - l'analisi vocale potrebbe essere utilizzata da chiunque, in qualsiasi momento e in qualsiasi luogo. In definitiva, questo potrebbe far risparmiare denaro, tempo e vite ai pazienti”.

Bibliografia

Van Bommel L et al. Detecting the onset and peak symptoms of exacerbations of COPD by analyzing speech COPD - exacerbations, Monitoring, Telemedicine. Abs. PA4372, ERS 2024, Vienna

BRONCHIECTASIE

Bronchiectasie, meno esacerbazioni con il colistimetato sodico. Due studi di Fase III su *The Lancet Respiratory Medicine*

Impiego dei broncodilatatori nelle bronchiectasie: un'analisi dei dati di *real life* del registro EMBARC

 **Interviste** Professor Stefano Aliberti, Donatella Nobile

Bronchiectasie, meno esacerbazioni con il colistimetato sodico. Due studi di Fase III su *The Lancet Respiratory Medicine*

Presentati ai congressi ERS e pubblicati su *The Lancet Respiratory Medicine* gli studi di fase 3 **PROMIS-I** e **PROMIS-II** che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del colistimetato sodico per via inalatoria. Il farmaco sperimentale è stato somministrato tramite l'inalatore I-neb Adaptive Aerosol Delivery System ("CMS I-neb") come trattamento per ridurre la frequenza delle esacerbazioni polmonari nei pazienti con bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (NCFB) con infezione cronica da *P. aeruginosa* per un periodo di 12 mesi, rispetto al placebo.

"La pubblicazione di questi dati fondamentali su *The Lancet Respiratory Medicine* rappresenta un importante traguardo nel nostro impegno a sviluppare terapie innovative per i pazienti affetti da gravi patologie respiratorie", ha dichiarato **Paola Castellani**, Chief Medical Officer e responsabile R&S di Zambon. "Per i pazienti affetti da NCFB, una condizione priva di opzioni terapeutiche approvate, i risultati del programma PROMIS evidenziano il potenziale del CMS I-neb nel migliorare l'evoluzione e la qualità della vita. Siamo ansiosi di collaborare con le autorità regolatorie per rendere questo importante trattamento disponibile ai pazienti nel più breve tempo possibile".

L'infezione cronica da *P. aeruginosa* peggiora la prognosi della NCFB poiché è associata a un declino accelerato della funzione polmonare, a un aumento delle esacerbazioni, dei ricoveri e a un tasso di mortalità più elevato. Gli studi PROMIS rappresentano i primi studi su larga scala, in doppio cieco e control-

lati con placebo, sul colistimetato sodico per via inalatoria, un antibiotico già utilizzato in Europa per la fibrosi cistica.

I risultati pubblicati si basano sui due studi globali di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, PROMIS-I e PROMIS-II, condotti su pazienti adulti con bronchiectasie cronicamente colonizzate da *P. aeruginosa*, con una storia di almeno due esacerbazioni che hanno richiesto antibiotici orali o una che ha richiesto antibiotici per via endovenosa nell'anno precedente. I pazienti sono stati randomizzati (377 nel PROMIS-I e 287 nel PROMIS-II) e hanno ricevuto colistimetato sodico per via inalatoria o placebo attraverso il dispositivo I-neb due volte al giorno per un massimo di 12 mesi.

L'obiettivo primario di efficacia era il tasso annuale di esacerbazioni polmonari. I principali obiettivi secondari di efficacia erano il tempo alla prima esacerbazione, la qualità di vita, la variazione della densità di *P. aeruginosa*, il tasso di esacerbazioni gravi e il tempo alla prima esacerbazione grave.

Risultati principali di PROMIS-I e PROMIS-II:

- Nello studio PROMIS-I è stato raggiunto l'obiettivo primario di una riduzione significativa del tasso annuale di esacerbazioni polmonari, con una riduzione del 39% delle esacerbazioni (rate ratio 0,61; 95% CI 0,46-0,82; p=0,0010) rispetto al placebo.

- Le esacerbazioni gravi sono state ridotte del 59% e i pazienti trattati con CMS I-neb hanno registrato un miglioramento della qualità di vita clinicamente importante, misurata dal St. George's Respiratory Questionnaire, e una riduzione della densità di *P. aeruginosa*.
- Lo studio PROMIS-II è stato interrotto prematuramente a causa della pandemia di COVID-19 e i risultati non sono stati soddisfacenti. Tuttavia, quando è stata effettuata un'analisi secondaria del periodo pre-pandemico del PROMIS-II, i risultati erano coerenti con quelli ottenuti nello studio PROMIS-I.
- Entrambi gli studi hanno riportato una buona tollerabilità e non sono stati identificati problemi di sicurezza rilevanti. Il broncospasmo è stato raro ed è stato osservato in meno del 5% dei pazienti.

“I risultati del programma PROMIS rappresentano un'importante svolta per i pazienti affetti da NCFB, che da tempo soffrono di infezioni respiratorie croniche senza alcun trattamento approvato. Per la prima volta, abbiamo prove evidenti che dimostrano che il CMS I-neb può ridurre significativamente le esacerbazioni e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da NCFB e infezione cronica da *P. aeruginosa*, offrendo una speranza dove prima c'erano opzioni limitate,” ha dichiarato **Charles Haworth**, medico pneumologo presso il Cambridge Centre for Lung Infection del Royal Papworth Hospital e investigatore principale degli studi PROMIS.

“Questi risultati sottolineano l'importanza degli antibiotici per via inalatoria, come CMS I-neb, nel ridurre le esacerbazioni e migliorare gli esiti nei pazienti con NCFB e infezione cro-



nica da *P. aeruginosa*. L'infezione bronchiale cronica svolge un ruolo chiave nel determinare l'infiammazione e il danno alle vie aeree nella bronchiectasia, e la riduzione delle esacerbazioni è stata collegata a una migliore prognosi, qualità della vita e funzione polmonare", ha dichiarato il professor **James Chalmers**, docente di ricerca in ambito respiratorio presso l'Università di Dundee e investigatore degli studi PROMIS.

Il programma clinico PROMIS ha ricevuto le designazioni FDA Qualified Infectious Disease Product (QIDP), Fast Track e Breakthrough per la riduzione dell'incidenza di esacerbazioni polmonari in pazienti adulti affetti da NCFB colonizzati da *P. aeruginosa*.

Informazioni sul programma di sviluppo PROMIS

Gli studi PROMIS-I e PROMIS-II sono studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che indagano l'efficacia e la sicurezza del colistimetato sodico per via inalatoria, somministrato con l'I-neb® Adaptive Aerosol Delivery System (CMS I-neb®) in pazienti adulti con bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica e infezione cronica da *P. aeruginosa*. L'obiettivo primario di entrambi gli studi è stato quello di indagare il tasso annuo di esacerbazioni polmonari nei pazienti in terapia con CMS I-neb® in due dosi giornaliere rispetto al placebo.

Gli obiettivi secondari comprendevano il tempo alla prima esacerbazione polmonare, il tasso annuale di esacerbazioni polmonari gravi, il tempo alla prima esacerbazione polmonare grave, la qualità di vita misurata tramite il St. George's Respiratory Questionnaire e il Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B), il numero di giorni senza esacerbazioni, la densità e suscettibilità di *P. aeruginosa*, l'eventuale sviluppo di resistenze, nonché la sicurezza e tollerabilità complessive.

Lo studio PROMIS-I ha coinvolto 377 pazienti in 12 paesi, tra cui Australia, Belgio, Germania, Grecia, Israele, Italia, Paesi Bassi, Nuova Zelanda, Portogallo, Spagna, Svizzera e Regno Unito. Lo studio PROMIS-II ha coinvolto 287 pazienti in 12 paesi, tra cui Argentina, Australia, Canada, Germania, Grecia, Israele, Italia, Nuova Zelanda, Polonia, Portogallo, Francia e Stati Uniti.

Informazioni sulla NCFB

La NCFB (bronchiectasia non correlata alla fibrosi cistica) è una malattia polmonare cronica caratterizzata da infezioni ricorrenti, infiammazione, tosse persistente ed produzione di espettorato, in aumento in tutto il mondo.

La NCFB ha un decorso progressivo determinato principalmente dal tasso di esacerbazioni, molte delle quali sono correlate a infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Di conseguenza, sono prioritari gli sforzi di ricerca volti a trattare l'infezione da *P. aeruginosa* e le esacerbazioni acute ad essa associate. iii

Gli obiettivi del trattamento delle bronchiectasie sono la prevenzione delle esacerbazioni, la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita e l'arresto della progressione della malattia.

La tosse e la produzione di espettorato, insieme alla dispnea, sono i sintomi più frequenti, ma sono comuni anche rinosinusite, affaticamento, emottisi e dolore toracico.

Nell'ultimo decennio, l'incidenza della NCFB è aumentata del 40% e si stima che ne soffrano fino a 566 persone su 100.000, il che la rende la terza malattia cronica delle vie respiratorie più comune.

L'incidenza della NCFB sembra essere in aumento in particolare tra le donne e gli anziani.

Antibiotici per via inalatoria nelle bronchiectasie

Gli antibiotici per via inalatoria presentano importanti vantaggi teorici rispetto agli antibiotici sistemici, in quanto forniscono un'alta concentrazione di dell'antibiotico al sito dell'infezione, aumentando così l'efficacia e riducendo il rischio di e quindi aumentano l'efficacia e riducono il rischio di resistenza agli antibiotici. Gli antibiotici per via inalatoria sono stati lo standard di nella fibrosi cistica per diversi decenni, ma i risultati nei pazienti con pazienti con bronchiectasie non causate da fibrosi cistica sono stati incoerenti. Una meta-analisi di 2596 pazienti arruolati in 16 studi ha riscontrato un'elevata eterogeneità arruolati in 16 studi ha riscontrato un'elevata eterogeneità nella risposta al trattamento risposta al trattamento tra gli studi, ma nel complesso ha riportato una

una riduzione significativa delle esacerbazioni con antibiotici inalatori rispetto all'assenza di antibiotici per via inalatoria, in prevalenza fluorochinoloni per via inalatoria.

Informazioni sul colistimetato sodico (CMS)

Il colistimetato sodico (CMS) è un profarmaco (la forma utilizzata per la terapia inalatoria) dell'antibiotico colistina.

La colistina è un antibiotico polimixinico derivato da *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Gli antibiotici polimixinici sono agenti tensioattivi che agiscono legandosi alla membrana cellulare batterica e modificandone la permeabilità, causando la morte della cellula batterica.

La colistina è un agente attivo contro i batteri Gram-negativi aerobi che possono causare infezioni potenzialmente mortali, ad esempio da *P. aeruginosa*.

La colistina è uno dei pochi agenti antimicrobici attivi contro i batteri Gram-negativi multiresistenti ai farmaci. Attualmente è considerata una delle ultime opzioni terapeutiche per infezioni, ad esempio da *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemici.

Bibliografia

- i Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* Vol 12, No 11, pp 1602–1611, Nov 2015
- ii McLeese RH, Spinou A, Alfahl Z, et al. Psychometrics of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100025.
- iii Severiche-Bueno D, Gamboa E, Reyes LF, Chotirmall SH. Hot topics and current controversies in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Breathe* 2019; 15: 286–295
- iv Thornton, Christina S., Somayaji, Ranjani, Lim, Rachel K. Assessment of factors and interventions towards therapeutic adherence among persons with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Research* . 2022; 2022-10-01, 00340-2022. 10.1183/23120541.00340-2022. <https://bit.ly/3TcvnqX>

Impiego dei broncodilatatori nelle bronchiectasie: un'analisi dei dati di *real life* del registro EMBARC

Nonostante le **linee guida** del 2017 sulle **bronchiectasie (1)** raccomandino il ricorso ai **broncodilatatori a lunga durata d'azione** (pur in assenza di dati evidence based) in pazienti bronchiectasici caratterizzati da **dispnea** e **ostruzione delle vie aeree respiratorie**, l'**aderenza** alla **prescrizione** di questi farmaci sembra essere ancora ridotta.

Questo è quanto emerge dai dati di un'analisi italiana dello studio di **registro europeo EMBARC**, presentata nel corso del **congresso annuale della European Respiratory Society**, tenutosi quest'anno a Vienna (2).

Razionale e obiettivi dell'analisi

Le bronchiectasie, come è noto, rappresentano una condizione respiratoria cronica caratterizzata da evidenze radiografiche di dilatazione di alcune vie aeree respiratorie, associata alla presenza di tosse, produzione di espettorato e storia pregressa di esacerbazioni.

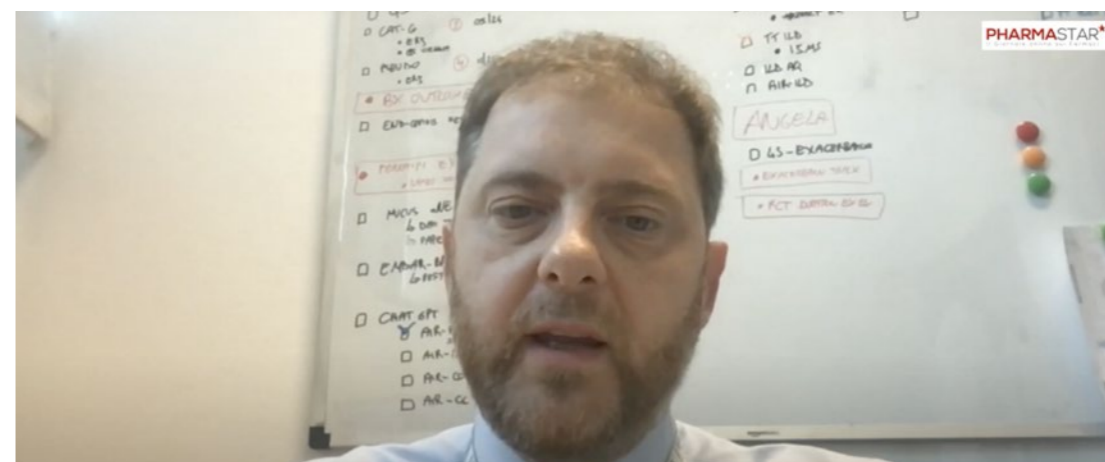
Pur in presenza di pochi dati disponibili, si ritiene che l'intrappolamento d'aria e l'ostruzione delle vie aeree respiratorie rappresentino le anomalie funzionali più comuni nei pazienti bronchiectasici.

I broncodilatatori potrebbero avere un ruolo nella gestione delle bronchiectasie: le ultime linee guida a questo riguardo suggeriscono di utilizzare i broncodilatatori di routine non in

tutti i pazienti bronchiectasici, riservandone l'impiego esclusivamente ai pazienti bronchiectasici:

- In concomitanza con la presenza di asma e/o Bpco
- In quelli con dispnea significativa
- Prima del ricorso ai farmaci mucoattivi o degli antibiotici per via inalatoria

Questa analisi condotta dal dott. **Mattia Nigro** del Dipartimento di Scienze Biomediche presso l'Università Humanitas di Rozzano (MI) e coordinata dal prof. **Stefano Aliberti** (Ordinatore di Pneumologia)



Professor Stefano Aliberti

Bronchiectasie e impiego broncodilatatori, nuova analisi dal registro EMBARC

 **GUARDA IL VIDEO**

nario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Biomediche di Humanitas University), si è proposta i due obiettivi seguenti: 1) fornire un quadro attuale dell'impiego nella real life dei broncodilatatori in pazienti bronchiectasici "puri" (senza asma o Bpco) o affetti dalle due comorbilità respiratorie citate; 2) descrivere l'aderenza alla linee guida ERS per la prescrizione dei broncodilatatori.

Disegno dello studio

A tal scopo, è stata condotta un'analisi secondaria dei dati del registro EMBARC, relativi a pazienti con bronchiectasia residenti in Europa e in Israele.

“Abbiamo effettuato un'analisi secondaria dei dati del registro EMBARC – spiega ai nostri microfoni il prof. Stefano Aliberti - relativi a pazienti con bronchiectasia residenti in Europa e in Israele. Questo registro, partito nel 2015, raccoglie prospettivamente i dati di quasi 17.000 soggetti adulti affetti da bronchiectasie, con dei follow-up su base annuale. I dati principali sono già stati pubblicati recentemente, ameno di un anno fa, su Lancet Respiratory Medicine”.

Questi pazienti sono stati stratificati in tre gruppi sulla base dell'impiego di un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LAMA o LABA), di due broncodilatatori (LAMA/LABA) o in base al mancato impiego di questi farmaci ed è stato fatto un confronto relativo al loro impiego a seconda delle diverse aree geografiche considerate.

E' stata condotta, poi, un'analisi post-hoc sulla popolazione di pazienti bronchiectasici "puri" (non affetti anche da asma e/o Bpco).

Da ultimo, è stata calcolata l'aderenza alle raccomandazioni ERS relative all'impiego di broncodilatatori in pazienti selezionati.

Risultati principali

Su 16.945 pazienti con bronchiectasie, 8.632 (50,9%) utilizzavano beta agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e 4.707 (27,2%) utilizzavano antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) al basale.

Ben 9.677 (57,0%) stavano utilizzando almeno un broncodilatatore, mentre 3.764 (22,2%) utilizzavano due broncodilatatori, con o senza corticosteroidi inalatori (ICS).

Su 7.975 pazienti bronchiectasici "puri", invece, il 35,7% di questi (pari al 35,7%) ha fatto ricorso alla terapia con broncodilatatori.

Di questi, 2.423 (30,5%) erano in trattamento con almeno un LABA, 1.156 (14,5%) erano trattati almeno con un LAMA, mentre 2.089 (26,2%) erano in trattamento con un singolo broncodilatatore e 757 (9,5%) con due broncodilatatori.

Il prof. Aliberti ha osservato: “L'analisi geografica ha rivelato la presenza di eterogeneità nel tasso di pazienti sottoposti a trattamento di doppia broncodilatazione rispetto a quello di broncodilatazione singolo tra i vari Paesi europei. Nello specifico, per quanto concerne il singolo broncodilatatore, non sono state rilevate grosse differenze tra i paesi europei, mentre la prevalenza dei pazienti con bronchiectasie che ricorrono a trattamento di broncodilatazione doppia LABA/LAMA è risultata più elevata in Spagna e in Germania, includendo anche i pazienti con asma e Bpco concomitanti”.

Da ultimo, in termini di aderenza alle linee guida, 1.916 pazienti del registro EMBARC avevano un'indicazione al trattamento con broncodilatatori.

Di questi, 990 (pari al 51,7%) erano in trattamento con almeno un broncodilatatore.

Implicazioni cliniche e di ricerca

Invitato ai nostri microfoni per un commento allo studio, il prof. Aliberti ha affermato: “Sebbene i broncodilatatori rappresentino il trattamento più utilizzato nei pazienti con bronchiectasie: 1) non ci sono evidenze che supportino questo intervento, mancando studi randomizzati controllati multicentrici e internazionali che ne dimostrino l’efficacia e la sicurezza nella popolazione con bronchiectasie senza Bpco e senza asma; 2) nei pazienti bronchiectasici “puri” (senza asma e Bpco) sembra che l’indicazione alla terapia di broncodilatazione, in assenza di evidenze solide, segua bene o male quello che viene fatto nella Bpco e nell’asma”.

“Ciò detto – conclude – il messaggio finale da dare ai clinici che si trovano a gestire questi pazienti è secondo me il seguente: alla luce di quanto detto sopra, consiglieri di essere aderenti alle raccomandazioni delle linee guida nei pazienti con bronchiectasie, avviando al trattamento con broncodilatatori i pazienti sopra indicati, previa valutazione preventiva delle caratteristiche del paziente stesso (funzione, dispnea), e cercando di condividere con il paziente in cura degli obiettivi che siano chiari, quali il miglioramento della dispnea, il miglioramento della tosse e la riduzione delle riacutizzazioni”.

Bibliografia

Polverino E et al, ERJ 2017

Nigro M et al. Use of bronchodilators in bronchiectasis: data from EMBARC. Poster ID 2374; ERS 2024, Vienna





Professor Stefano Aliberti

Bronchiectasie, dati promettenti su due inibitori reversibili di DPP1

 **GUARDA IL VIDEO**



Donatella Nobile

I problemi del paziente affetto da bronchiectasie: che impatto hanno sulla qualità della vita e come può venire in aiuto un'associazione

 **GUARDA IL VIDEO**

FIBROSI POLMONARE

Fibrosi polmonari, antagonista del recettore 1 di LPA, influenza espressione biomarker di malattia

 **Interviste** Professor Fabrizio Luppi

Fibrosi polmonari, antagonista del recettore 1 di LPA, influenza espressione biomarker di malattia

Un'analisi esplorativa di uno studio di fase II, presentata al **congresso ERS**, ha dimostrato che il trattamento per 26 settimane con **admilparant**, un nuovo **antagonista del recettore 1 dell'acido lisofosfatidico (LPA1)**, è stato in grado di migliorare in modo significativo i livelli di alcuni **biomarcatori** del danno epiteliale e della fibrosi nei pazienti con **fibrosi polmonare idiopatica (IPF)**, nonché alcuni biomarcatori dell'infiammazione e della fibrosi nei pazienti con **PPF**.

La nuova analisi suffraga il possibile impiego di admilparant, primo esponente della classe degli antagonisti LPA1 per os, come una nuova opzione terapeutica per le persone affette da fibrosi polmonare.

Razionale d'impiego di admilparant e obiettivi dello studio

L'aumentata attivazione del recettore LPA1 è stata implicata nella patogenesi delle malattie fibrotiche polmonari, hanno ricordato i ricercatori durante la presentazione del lavoro al congresso.

Il recettore 1 di LPA (LPAR1), espresso da macrofagi e fibroblasti tra gli altri tipi di cellule, promuove l'infiammazione e la fibrosi in vari tessuti (ad esempio rene, pelle e polmoni).

Dopo una lesione tissutale (ad esempio, esposizione alla ble-

omicina) o durante la coagulazione del sangue, i livelli di LPA aumentano localmente per attivare LPAR1 e promuovere uno stato profibrotico [4, 36].

L'attivazione della proteina G (Gai, Gaq o Ga12/13) avviene in seguito al legame dell'LPA con l'LPAR1 e questa attivazione è associata ai già citati eventi cellulari che contribuiscono alla fibrosi.

Studi preclinici suggeriscono anche che LPAR1 aumenta indirettamente la deposizione di matrice extracellulare (ECM) attraverso l'attivazione della migrazione dei fibroblasti.

Inoltre, LPAR1 aumenta l'attività di attori chiave dell'infiammazione, come NF-κB e c-jun N-terminal kinase; inoltre, aumenta l'espressione di chemioattrattori e di citochine proinfiammatorie (ad esempio, interleuchina-6 (IL-6), IL-8, chemochine C-X-C motif ligand 1 (CXCL1), CXCL8, C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) e CCL3).

E' stato ipotizzato che antagonizzare o bloccare i recettori LPA1 potrebbe avere un impatto nel trattare il danno d'organo a carico dei polmoni e la fibrosi..

In un trial clinico recente di fase II, admilparant, antagonista del recettore 1 di LPA in corso di sviluppo clinico da parte di

BMS, si è dimostrato in grado di ridurre il tasso di declino della percentuale predetta di FEV1 (ppFEV1) a 26 settimane rispetto al placebo in coorti parallele di pazienti con IPF o PPF (2-3).

Lo studio aveva randomizzato, secondo uno schema 1:1:1, pazienti con IPF o PPF a trattamento con admilparant (30 mg o 60 mg) o placebo bis die per 26 settimane.

L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla variazione dal basale dell ppFVC.

Nello studio originario, il trattamento con admilparant, rispetto al placebo, era stato in grado di ridurre in modo significativo il tasso di declino della ppFVC nell'arco di 26 settimane sia nei pazienti con IPF che con PPF, con un profilo di sicurezza accettabile.

Risultati principali

Nell'analisi esplorativa presentata al congresso, i ricercatori hanno esaminato la variazione di alcuni biomarcatori della fibrosi polmonare dopo il trattamento con admilparant rispetto al placebo.

A 26 settimane, i pazienti con IPF trattati con admilparant hanno presentato un miglioramento significativo, rispetto al basale, dei livelli di alcuni biomarcatori rispetto a quelli del gruppo placebo.

Nello specifico, i pazienti trattati con 60 o 30 mg di admilparant, rispetto al placebo, hanno mostrato un innalzamento significativo dei livelli di adiponectina ($P < 0,0001$ e $P < 0,001$, rispettivamente) e quelli trattati al dosaggio maggiore di admilparant (60 mg) hanno mostrato una riduzione delle lesioni epiteliali e della fibrosi rispetto a quelli trattati con placebo ($P < 0,05$).

Tra i pazienti con PPF, quelli trattati con 60 mg di admilparant hanno mostrato una riduzione significativa della periostina, della ferritina e di diversi marcatori di infiammazione.

Riassumendo

In conclusione, pur necessitando delle dovute conferme che verranno dai prossimi studi, i risultati attuali di questa analisi esplorativa suggeriscono che i biomarcatori nei pazienti con IPF e PPF possono essere utilizzati per monitorare la risposta al trattamento e la progressione della malattia in futuri trial sulle terapie per la fibrosi polmonare che valuti l'efficacia di terapie nuove e migliori, in grado di rallentare la progressione della malattia a fronte di una migliore tollerabilità.

Bibliografia

1) Maher T et al. Effects of lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonism on biomarkers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF): data from a randomized phase 2 trial with BMS-986278; ERS 2024, Vienna

2) Corte TJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: A2785

3) Corte TJ et al. Eur Respir J 2023; 62(Suppl 67): RCT800



Professor Fabrizio Luppi

Terapia delle fibrosi polmonari: le opzioni disponibili e le nuove molecole in studio

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Fabrizio Luppi

Fibrosi polmonare progressiva, definizione, diagnosi, monitoraggio e possibilità di trattamento con nintedanib

 **GUARDA IL VIDEO**

VARIE

Ipertensione arteriosa polmonare, highlights sul nuovo algoritmo di trattamento

Displasia broncopolmonare in neonati prematuri, l'intelligenza artificiale potrebbe essere utilizzata nella predizione di malattia

Proteinosi alveolare polmonare autoimmune, terapia inalatoria con molgramostim efficace. Nuovi dati sa studio IMPALA-2

Raffreddori nei bambini piccoli, gocce saline nasali ne abbreviano la durata, riducendo la trasmissione domestica

Apnee respiratorie del sonno, farmaco antiepilettico riduce le pause respiratorie durante il sonno e la sonnolenza diurna

Polmoniti comunitarie pediatriche, dagli steroidi nessun aiuto aggiuntivo nei bambini ospedalizzati per malattia

Dispnea, delude antidepressivo in fase III in pazienti con Bpco o interstiziopatia polmonare

Salute respiratoria e salute orale: come sono collegate tra loro?

Ipertensione arteriosa polmonare, highlights sul nuovo algoritmo di trattamento

Il trattamento ottimale **dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)** prevede una terapia di combinazione per la maggior parte dei pazienti, includendo la terapia combinata iniziale con un antagonista del recettore delle endoteline (ERA) e un inibitore di fosfodiesterasi 5 (PDE-5i) per la maggior parte dei pazienti di nuova diagnosi.

Le eccezioni includono i pazienti con **IPAH/HPAH/DT-PAH** (ipertensione arteriosa polmonare idiopatica/PAH ereditaria, PAH indotta da farmaco/tossina) con risposta vasodilatatrice positiva, che dovrebbero essere sottoposti inizialmente a trattamento con un calcio antagonista (CCB).

La terapia medica nei pazienti con PAH non vasoreattiva è ora una terapia che si articola attraverso 4 (e non più 3) pathway principali.

Si raccomanda una rivalutazione e una titolazione verso l'alto precoce della terapia.

Sono questi i 4 messaggi chiave provenienti dalla pubblicazione recente del nuovo algoritmo di trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (1).

La presentazione di questo nuovo algoritmo di trattamento è stata fatta nel corso di una sessione specifica del congresso ERS dal coordinatore deputato all'implementazione del documento, il prof. **Olivier Sitbon** (Department of Respiratory Medicine, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre, Fran-

ce), implementato nel corso del **settimo Simposio Mondiale sull'ipertensione polmonare**.

Escludendo le indicazioni relative al trattamento di alcuni sottogruppi specifici di PAH (non toccati nel corso della sua relazione al congresso), proponiamo una sintesi dei principali argomenti toccati nel corso della sua relazione, invitando alla lettura del documento originale per i dovuti approfondimenti.

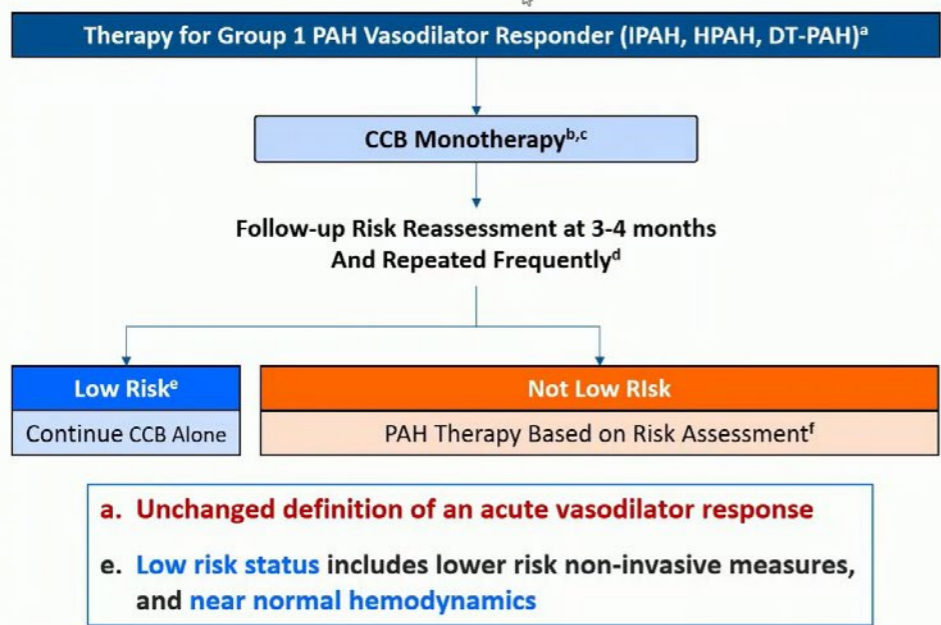
Prima distinzione di trattamento dei pazienti in base alla risposta alla vasodilatazione acuta

Quando si diagnostica un paziente con PAH, soprattutto se si tratta di IPAH/HPAH/DT-PAH, occorre valutare la vasoreattività. Questa si determina in base alla valutazione della risposta di questi pazienti ai CCB.

Per definire un test di vasoreattività positivo, bisogna verificare il soddisfacimento di queste due condizioni: riduzione della mPAP di almeno 10 mmHg e raggiungimento di livelli inferiori a 40 mmHg senza variazioni della gittata cardiaca o dell'indice cardiaco.

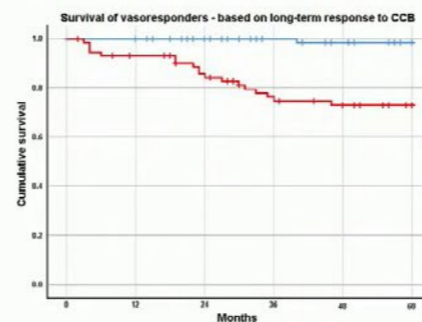
Nel nuovo algoritmo, pertanto, il primo passo da intraprendere è quello di valutare la vasoreattività somministrando CCB, con l'obiettivo di raggiungere uno stato di rischio basso; se questo non viene raggiunto, allora bisogna ricorrere alla terapia della PAH in base alla stratificazione del rischio (v. avanti) (**fig.1**).

Acute Vasodilator Responder Algorithm



Multicenter Study of Vasodilator Responders

- 10% response rate (184 / 1904)
- Good overall 5-year survival (87%)
- Excellent in "Long-term responders" (54%)
 - Defined as low-risk, still on CCB at 1 year
 - RHC predictors: **PVR & PAC**
 - **Better FC, 6MWD, NT-proBNP at earlier f-up**



Gerhardt F et al. *Circulation*. 2024;149:1549-3861564.

Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing Z-C, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, Sitbon O. *Eur Respir J* 2024; in press: 2401325 [DOI: 10.1183/13993003.01325-2024].

Opzioni di trattamento nei pazienti non vasoreattivi: da 3 a 4 meccanismi d'azione

Per i pazienti non vasoreattivi (la maggioranza dei pazienti con PAH), si può ricorrere oggi non più a 3 ma a 4 tipologie di farmaci.

Gli antagonisti del recettore dell'endotelina-1 (ERAs; es: ambrisentan, bosentan, macitentan) bloccano il recettore dell'endotelina (ET)-1. Gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5i; es: sildenafil, tadalafil) e gli stimolatori della guanilciclasi solubile (sGC; es: riociguat) aumentano la segnalazione nel sistema dell'ossido nitrico (NO) e del GMP ciclico (cGMP), con conseguente aumento dei livelli di cGMP, mentre la prostaciclina (PGI₂) e altri agenti della via prostaciclica (PPA) legano il re-

Figura 1.



cettore della prostaciclina (recettore IP), promuovendo la produzione di cAMP, portando alla vasodilatazione e inibendo la crescita delle cellule vascolari.

Sotatercept, infine, un nuovo agente biologico che ha come bersaglio la superfamiglia del TGF β , agisce come una trappola di ligandi per le attivine e i fattori di crescita correlati.

Ciò contribuisce a riequilibrare le vie di segnalazione che promuovono e inibiscono la crescita, con molteplici effetti a valle (fig.2).

Cambio di paradigma nel nuovo algoritmo di trattamento: dalla valutazione delle comorbidità a quella del rischio

I primi algoritmi di trattamento della PAH, all'inizio del nuovo millennio, si basavano sulla classe funzionale (una metrica molto soggettiva) e la disponibilità dei farmaci di allora (ERA, PDE5 e altri). Dal 2015, invece, abbiamo assistito ad un cambiamento di prospettiva, sostituendo all'utilizzo della classe funzionale la valutazione del rischio, per determinare il trattamento giusto per il paziente giusto. Inoltre, l'algoritmo di trattamento prodotto dalle ultime linee guida congiunte ESC-ERS si basava sulla separazione dei pazienti in base alle comorbidità (pazienti con o senza comorbidità CV e/o cardiopolmonari).

Nel nuovo algoritmo si è deciso di abbandonare questo approccio al trattamento basato sulla presenza di comorbidità, estendendone l'applicazione a tutti i pazienti a prescindere.

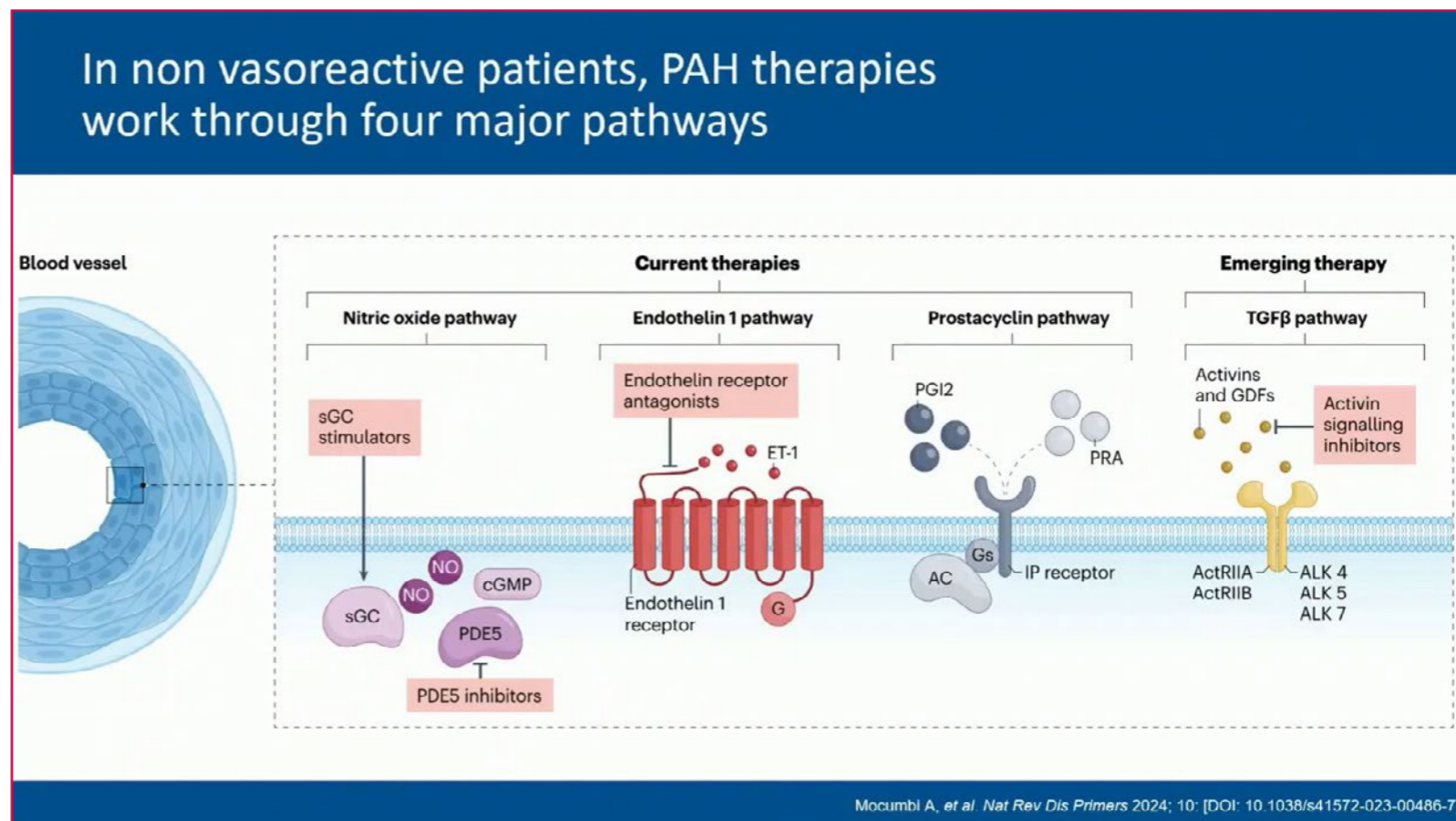


Figura 2.

In generale, le raccomandazioni prevedono un trattamento iniziale basato sulla stratificazione come “rischio elevato o non elevato”, mentre a partire dal primo follow-up si raccomanda un approccio a “quattro livelli”, basato sulla stratificazione dei pazienti in pazienti a rischio: basso, intermedio-basso, intermedio-elevato ed elevato in base ai calcolatori di rischio (fig.3).

I calcolatori più comunemente utilizzati sono quelli sviluppati dal Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (registro REVEAL), tra cui REVEAL 2.0 e REVEAL lite 2.0, e il calcolatore implementato congiuntamente da ESC/ERS.

Le misure prognostiche non invasive incluse in tutti i calcolatori di rischio comunemente utilizzati includono la classe fun-

Risk assessment at follow-up

Determinants of prognosis	ECS/ERS 4 risk-strata			
	Low	Intermediate-low	Intermediate-high	High
WHO-FC	I, II		III	IV
6MWD	>440 m	320–440 m	165–319 m	<165 m
BNP	<50 ng·L ⁻¹	50–199 ng·L ⁻¹	200–800 ng·L ⁻¹	>800 ng·L ⁻¹
NT-proBNP	<300 ng·L ⁻¹	300–649 ng·L ⁻¹	650–1100 ng·L ⁻¹	>1100 ng·L ⁻¹

Parameters			
Low risk 1 point	Intermediate-low risk 2 points	Intermediate-high risk 3 points	High risk 4 points

Overall risk = $\frac{\text{sum of the points}}{\text{n of parameters}}$	Score	Risk Level
1.0–1.49	1.0–1.49	Low risk
1.5–2.49	1.5–2.49	Intermediate-low risk
2.5–3.49	2.5–3.49	Intermediate-high risk
≥3.5	≥3.5	High risk

Alternatively, REVEAL scores can be used

Dardi F, Boucly A, Benza R, Frantz R, Mercurio V, Olschewski H, Rådegran G, Rubin LJ, Hoeper MM. *Eur Respir J* 2024; in press: 2401323 [DOI: 10.1183/13993003.01323-2024]

Figura 3.

zionale, la distanza percorsa al test della deambulazione in 6 minuti (6MWD) e i livelli di BNP o NT-proBNP.

I pazienti con buoni risultati su tutte e tre le misure presentano outcome eccellenti ad 1 anno e questi risultati possono essere utilizzati come componente fondamentale nelle decisioni relative alle terapie mediche per la PAH.

Tuttavia, una rivalutazione ottimale del rischio per prendere decisioni sul trattamento richiede altre misure, tra cui l' imaging cardiaco seriale e l'emodinamica. in particolare quando si prendono in considerazione modifiche importanti del trattamento. Queste misure sono importanti per caratterizzare in modo più completo lo stato generale della malattia e perché



fattori come l'età, le comorbidità, le malattie muscolo-scheletriche e altri fattori oltre alla gravità della PAH possono influenzare i risultati.

Le raccomandazioni di trattamento dell'algoritmo

Terapia iniziale basata solo su due livelli di rischio (fig.4)

In presenza di un rischio non elevato alla valutazione iniziale, è prevista ad oggi una sola opzione terapeutica, rappresentata dalla terapia doppia di combinazione ERA+PDE5i. A supporto di questa indicazione vi sono i dati dello studio AMBITION sull'impiego di ambrisentan e tadalafil (2), come quelli di un altro studio sull'impiego di macitentan e tadalafil (3).

Per i pazienti a rischio elevato, invece, i dati disponibili, provenienti in questo caso da registri o da studi osservazionali, depongono per il ricorso alla terapia tripla di combinazione PPA+ERA+PDE5i, che si basa sull'aggiunta alla terapia ERA+PDE5i di prostaciclina per via parenterale (4).

Ciò detto, la terapia tripla sopra indicata, oltre ad essere considerata nei pazienti a rischio elevato, potrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio non elevato ma con emodinamica severa e/o scarsa funzionalità del ventricolo destro.

Infine, in base all'algoritmo, si invita a rivalutare il profilo di rischio del paziente in un primo follow-up entro 3-4 mesi e, successivamente, a cadenza periodica.

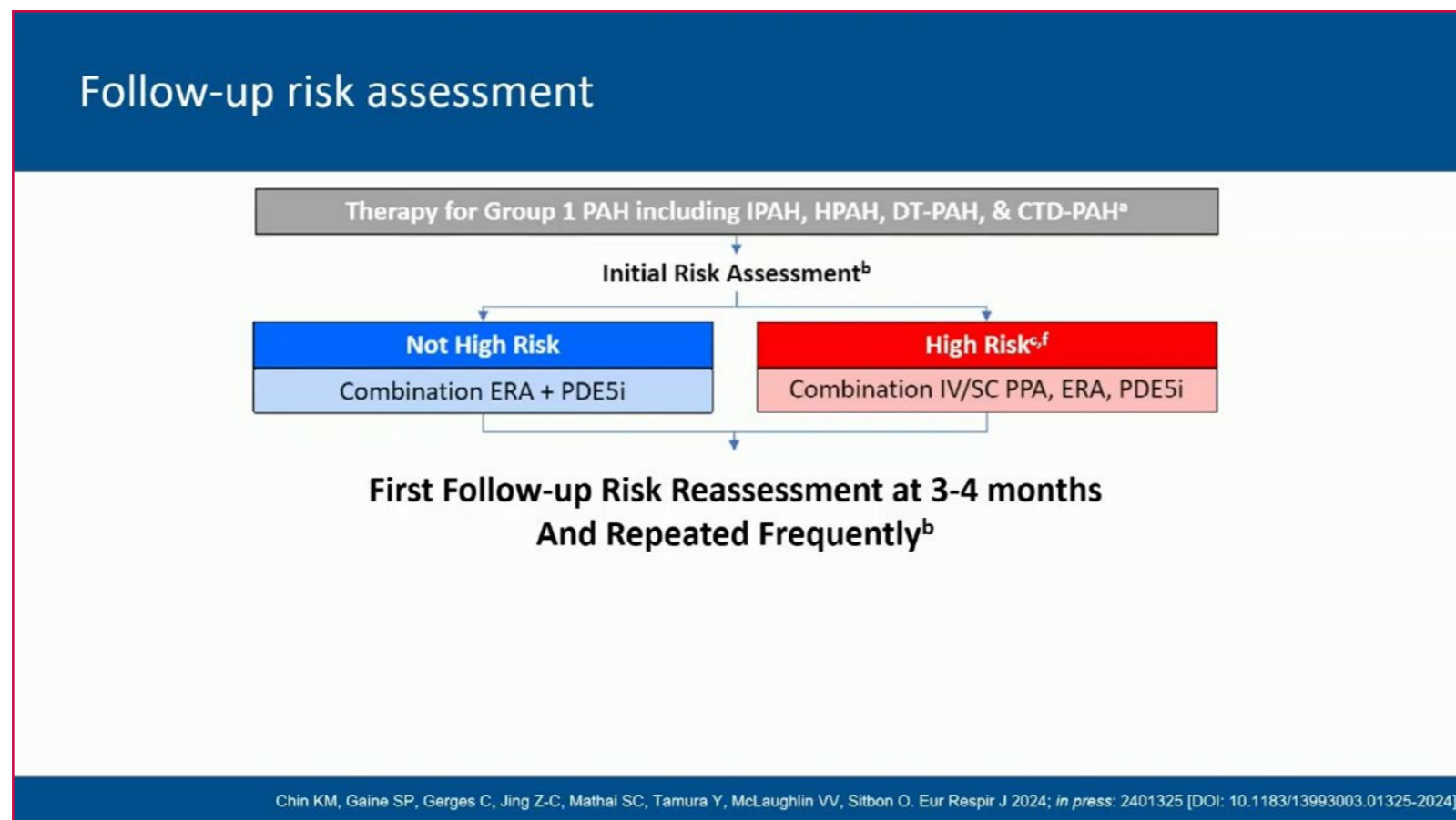


Figura 4.



Obiettivi della rivalutazione del rischio al follow-up

Il goal del trattamento nella valutazione del rischio al follow-up deve essere quello del raggiungimento di uno stato “a basso rischio”, non disgiunto dal raggiungimento di tre grandi obiettivi: classe funzionale 1 o 2, livelli di BNP o NT-proBNP nella norma, distanza percorsa al test 6MWD almeno superiore a 440 metri.

Si invita, infine, a considerare l'emodinamica nei pazienti a rischio intermedio,

La valutazione del rischio al follow-up prevede la stratificazione dei pazienti in 4 gruppi, come indicato nelle linee guida congiunte ESC-ERS sul trattamento della PAH o, in alternativa, sulla base dei punteggi REVEAL (**fig.5**).

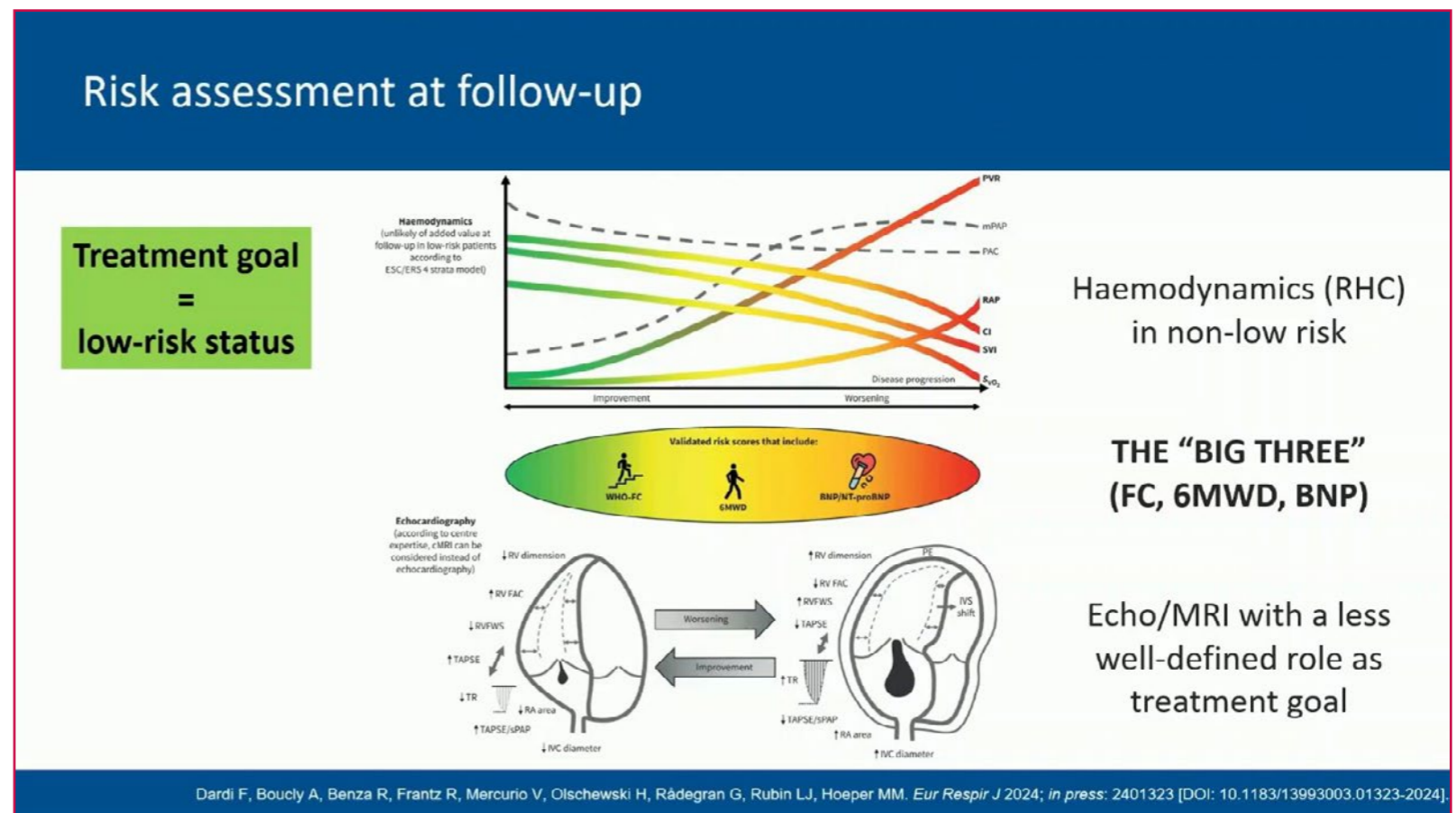


Figura 5.



Terapia dei pazienti a basso rischio al follow-up (fig.6)

La maggior parte dei pazienti a rischio basso al follow-up dovrebbe continuare la terapia iniziale con ERA+PDE5i. con l'obiettivo di mantenere un profilo di rischio ridotto.

Terapia dei pazienti a rischio basso-intermedio al follow-up (fig.6)

Si raccomanda nei pazienti a rischio basso-intermedio di aggiungere un PPA orale o inalatorio. A supporto di questa indicazione ci sono i dati sull'impiego di selexipag nello studio GRIPHON (5), quelli sull'impiego di treprostnil per via inalatoria nello studio TRIUMPH (6) e quelli sull'impiego di treprostnil orale nello studio FREEDOM-EV (7). In tutti i casi, il PPA è in aggiunta alla monoterapia di background.

Un'altra opzione terapeutica consiste nell'effettuare uno switch da trattamento con PDE5i a trattamento con sGC, come documentato nello studio REPLACE (8) che ha utilizzato un endpoint di miglioramento clinico multi-componente.

Terapia dei pazienti a rischio elevato-intermedio o a rischio elevato al follow-up (fig.6)

Nei pazienti a rischio medio-elevato o elevato al follow-up, la prima raccomandazione è quella di aggiungere un PPA per via endovenosa o sottocute, pur sapendo che la percentuale di pazienti che raggiungono lo stato di basso rischio utilizzando questa terapia add on non è così elevata (vedi studio COMPE-RA su terapia tripla di combinazione sequenziale endovena con treprostnil).

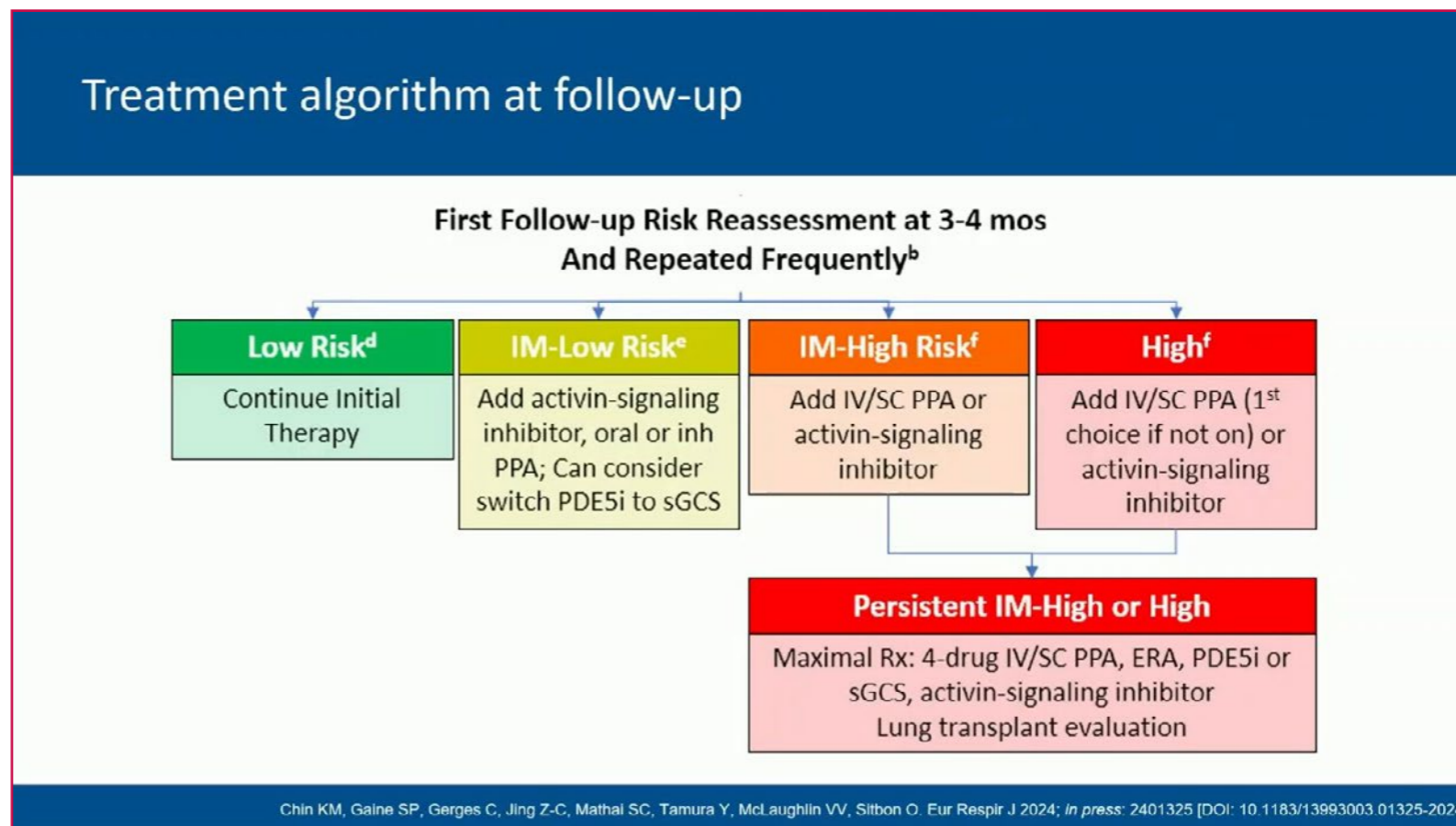


Figura 6.

Quale posto per gli inibitori di signaling delle activine?

La Commissione europea ha recentemente approvato sotatercept, in combinazione con altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), per il trattamento della PAH in pazienti adulti con classe funzionale (FC) da II a III dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per migliorare la capacità di esercizio.

Sotatercept ha un meccanismo d'azione peculiare: mentre i trattamenti attuali della PAH mirano a dilatare le arterie polmonari e a ridurre la pressione sanguigna, sotatercept volge un ruolo nel ripristinare la segnalazione di BMPR-II. Il BMPR-II (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II), fondamentale per mantenere l'equilibrio tra segnalazione anti-proliferativa e pro-proliferativa nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

La disfunzione nella segnalazione di BMPR-II è associata alla patogenesi della PAH.

Sotatercept, una proteina di fusione, agisce legandosi e sequestrando alcuni ligandi della superfamiglia del TGF- β , come le attivine e i fattori di differenziazione della crescita. Questa azione contribuisce a riequilibrare le vie di segnalazione, riducendo la segnalazione proliferativa mediata dal recettore dell'attivina di tipo IIA (ActRIIA) e potenziando la segnalazione antiproliferativa mediata dal BMPR-II. Questo riequilibrio può contribuire a ridurre la resistenza vascolare polmonare e a migliorare il rimodellamento vascolare nei pazienti con PAH.

L'algoritmo per il trattamento della PAH suggerisce l'aggiunta dell'inibitore del segnale dell'attivina sia nei pazienti a rischio medio-basso, sia in quelli a rischio medio-alto e, forse anche in quelli a rischio elevato, pur non essendo il trattamento di prima scelta in questo caso.

L'impiego di sotatercept nella PAH si basa sui dati del trial STELLAR, che ha valutato l'impiego del farmaco in aggiunta alla terapia di base per la PAH rispetto alla sola terapia di base [9] (fig.7).

Il farmaco ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente significativo della distanza percorsa al test 6MWD (+40 m rispetto al placebo), endpoint primario dello studio, e di diverse importanti misure di outcome secondario, tra cui la riduzione del rischio di morte per qualsiasi causa o di eventi di peggioramento clinico della PAH.

Alcune osservazioni, inoltre, hanno documentato un miglioramento netto della funzione ventricolare destra e una riduzione della pressione media dell'arteria polmonare.

Indicazioni al trapianto di polmone

Da ultimo, l'algoritmo prevede, tra le diverse opzioni di trattamento, anche la possibilità del ricorso al trapianto di polmone, sia al momento della diagnosi di PAH che durante il follow-up.

Nello specifico:

- Al basale, il trapianto di polmone dovrebbe essere preso in considerazione per selezionare i pazienti a rischio elevato già alla diagnosi
- Nel corso del follow-up, il ricorso all'intervento dovrebbe essere considerato nei pazienti a rischio medio-elevato o elevato già al primo follow-up.

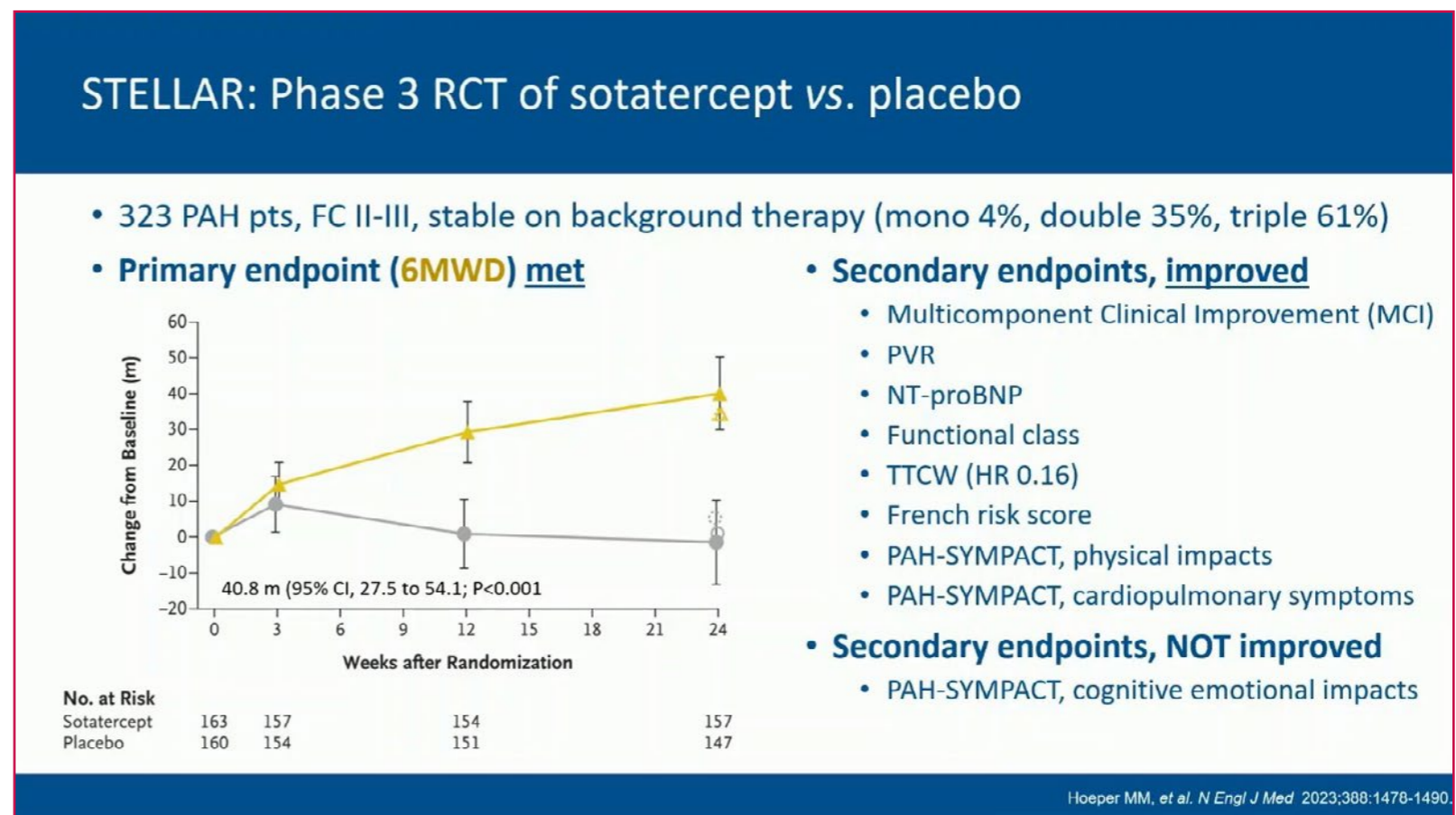


Figura 7.

- Inoltre, la valutazione per il ricorso al trapianto polmonare dovrebbe essere posta nei pazienti con rischio persistente medio-elevato o elevato già sottoposti a massimizzazione della terapia farmacologica

Bibliografia

Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2024; in press: 2401325 [DOI: 10.1183/13993003.01325-2024].

Galiè N et al. NEJM 2015; 273: 834-44

Grunig E et al. JACC 2024; 83: 473-484

Boucly A et al. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204: 842-54

Sitbon O et al. NEJM 2015; 373: 2522-33

McLaughlin VV et al. JACC 2010; 55:1915-22

White RJ et al. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 707-17

Hoepfer MM et al. Lancet Respir Med 2021; 9:573.84

Hoepfer MM et al. NEJM 2023; 388: 1478-1490



Displasia broncopolmonare in neonati prematuri, l'intelligenza artificiale potrebbe essere utilizzata nella predizione di malattia

Le **reti neurali artificiali (ANN)** possono essere addestrate per rilevare le malattie polmonari nei **neonati prematuri** analizzando i loro **modelli di respirazione durante il sonno**, secondo una ricerca presentata al **Congresso della European Respiratory Society (ERS)** a Vienna, in Austria [1].

Lo studio è stato presentato da **Edgar Delgado-Eckert**, professore aggiunto presso il Dipartimento di Ingegneria Biomedica dell'Università di Basilea e leader di un gruppo di ricerca presso l'Ospedale pediatrico universitario della Svizzera.

I presupposti e gli obiettivi dello studio

La **displasia broncopolmonare (BPD)** rappresenta un problema respiratorio che può colpire i bambini prematuri. Quando i polmoni di un neonato non sono sviluppati alla nascita, spesso hanno bisogno del supporto di un ventilatore o dell'ossigenoterapia, trattamenti che possono allungare e infiammare i polmoni, causando la BPD.

Ma identificare la BPD è difficile. I test di funzionalità polmonare, di solito, richiedono che un adulto soffi su richiesta - cosa che i bambini non possono fare - ragion per cui le tecniche attuali richiedono apparecchiature sofisticate per misurare le caratteristiche di ventilazione polmonare di un neonato.

Di conseguenza, la BPD è una delle poche malattie che viene tipicamente diagnosticata in base alla presenza di una delle sue cause principali, la prematurità e il supporto respiratorio.

Le ANN sono modelli matematici utilizzati per la classificazione e la previsione. Per fare previsioni accurate, una ANN deve prima essere addestrata con una grande quantità di dati, il che rappresenta un problema quando si tratta di BPD.

Spiega il professor **Delgado-Eckert**: "Fino a poco tempo fa, questa necessità di grandi quantità di dati ha ostacolato gli sforzi per creare modelli accurati per le malattie polmonari nei neonati, perché è così difficile valutare la loro funzione polmonare. Ma c'è un'alternativa. Possiamo misurare la respirazione di un bambino mentre dorme. Tutto ciò che serve è una maschera facciale morbida, con un sensore in grado di misurare il flusso e il volume dell'aria che entra ed esce dal naso del bambino. Questa attrezzatura è economica e disponibile in qualsiasi struttura clinica.

"Tali misurazioni di diversi respiri consecutivi - ciò che chiamiamo respirazione mareale (ovvero il normale processo di respirazione a riposo) - possono produrre grandi quantità di dati di flusso sequenziale di buona qualità.

Per questi motivi abbiamo voluto provare ad utilizzare questi dati per addestrare una ANN a rilevare la BPD”.

Lo studio, in breve

Il team di ricerca ha reclutato un gruppo di 139 neonati a termine e 190 prematuri che erano stati valutati per la BPD, registrando il loro respiro per dieci minuti mentre dormivano. Per ogni bambino, 100 respiri regolari consecutivi, accuratamente ispezionati per escludere sospiri o altri artefatti, sono stati utilizzati per addestrare, convalidare e testare un tipo di ANN chiamato “modello di memoria a breve termine” (LSTM), particolarmente efficace nel classificare dati sequenziali come la respirazione mareale.

L'équipe ha utilizzato il 60% dei dati per addestrare la rete a riconoscere la BPD, il 20% per convalidare il modello (per assicurarsi che non fosse troppo fissato sui dati di addestramento) e poi ha fornito al modello il restante 20% dei dati, non visti, per verificare se fosse in grado di identificare correttamente i neonati con BPD.

Passando ai risultati, Il modello LSTM è stato in grado di classificare una serie di valori di flusso nel set di dati di prova non visti come appartenenti a un paziente a cui era stata diagnosticata la BPD o meno, con un'accuratezza del 96%.

I prossimi step dello studio

Il professor Delgado-Eckert ha affermato: “La nostra ricerca offre, per la prima volta, un modo completo di analizzare la respirazione dei neonati e ci permette di individuare i bambini affetti da BPD già a un mese di età corretta - l'età che avrebbero se fossero nati alla data prevista - utilizzando l'ANN per identificare le anomalie nei loro modelli di respirazione”.



“Il nostro test non invasivo è meno fonte di stress per il bambino e per i suoi genitori, consente di accedere più rapidamente alle cure e può anche essere rilevante per la prognosi a lungo termine”.

L'équipe di ricercatori, adesso, spera di verificare se il modello possa essere utilizzato anche per valutare i bambini a poche settimane dalla nascita, per analizzare la funzione polmonare e prevedere i sintomi nei bambini più grandi, in età scolare, e per testare altre condizioni, come l'asma.

Il commento allo studio

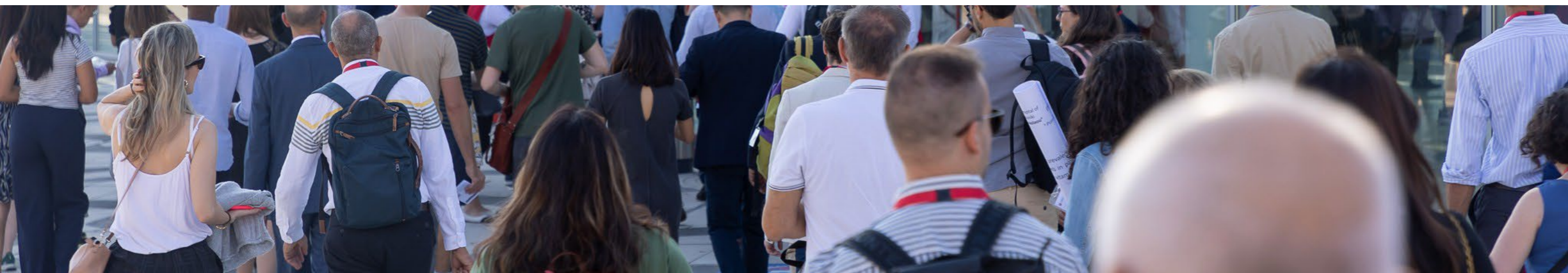
Intervenuto durante la discussione seguita alla presentazione dello studio, La prof.ssa **Angela Zacharasiewicz**, presidente del gruppo ERS per l'asma e l'allergia pediatrica e capo del dipartimento di pediatria della Klinik Ottakring, non coinvolta nella ricerca, ha dichiarato: “Testare la funzione del polmone nei bambini prematuri utilizzando nuove tecniche migliorerà il processo decisionale terapeutico. Quanto più precocemente possiamo confermare la BPD in un neonato prematuro, tanto più rapidamente potremo decidere con cognizione di causa quale sia la migliore forma di supporto respiratorio da offrire loro nelle prime settimane di vita. Ciò potrebbe anche consentire di pianificare in anticipo le valutazioni di follow-up e i potenziali interventi, riducendo lo stress per i genitori e i loro bambini”.

“Questo studio – ha aggiunto – mostra l'enorme potenziale dell'intelligenza artificiale nel semplificare questo processo. Questa tecnica potrebbe essere utilizzata per testare un numero maggiore di bambini e potrebbe essere applicata anche ad altre malattie, come l'asma”.

“È entusiasmante vedere come strumenti di AI come questi possano potenzialmente venire in aiuto dei nostri servizi sanitari – ha concluso”.

Bibliografia

Delgado-Eckert E et al. “Detection of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants with an artificial neural network (ANN) trained using air flow time series (TS) measured during tidal breathing (Tb), Abs. OA4655, ERS2024, Vienna



Proteinosi alveolare polmonare autoimmune, terapia inalatoria con molgramostim efficace. Nuovi dati sa studio IMPALA-2

Nel corso del congresso annuale della European Respiratory Society, tenutosi quest'anno a Vienna, sono stati presentati nuovi dati dal trial di fase III IMPALA-2 sull'impiego della terapia inalatoria con molgramostin in pazienti con proteinosi alveolare polmonare su base autoimmune (aPAP).

Lo studio originario aveva già dimostrato 4 anni fa che la somministrazione giornaliera per via inalatoria di molgramostim per 24 settimane mostrava effetti benefici sul trasferimento dei gas polmonari e lo stato di salute funzionale rispetto al placebo.

La nuova analisi ha dimostrato i vantaggi del trattamento in termini di punteggio di severità di malattia (DSS), di percentuale predetta della capacità di diffusione polmonare di ossido di carbonio (DLCO%), di punteggio riportato al St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) e di opacizzazione del vetro smerigliato (una misura di impatto del surfattante polmonare).

Cosa è la proteinosi alveolare polmonare autoimmune

La proteinosi alveolare polmonare autoimmune (aPAP) è una condizione caratterizzata da riempimento alveolare che porta ad un accumulo progressivo di surfattante negli alveoli polmonari, ipossiemia e, in alcuni pazienti, lo sviluppo di infezioni gravi o fibrosi polmonare.

L'aPAP rende conto del 90% dei casi di PAP (che possono essere causate da diverse malattie distinte), con una prevalenza compresa tra i 7 e i 27 individui/milione nella popolazione generale.

La patogenesi di aPAP è guidata da autoanticorpi che bloccano la trasduzione di segnale da GM-CSF (Fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche), di cui hanno bisogno i macrofagi alveolari per eliminare il surfattante dagli alveoli.

La progressione di malattia è associata ad un incremento della differenza alveolare-arteriosa delle concentrazioni di ossigeno (A-aDo₂), dovuta ad una riduzione della pressione parziale di ossigeno (Pao₂), insieme alla ridotta capacità di diffusione polmonare di monossido di carbonio (DLco), all'alterazione in senso restrittivo della funzione polmonare, all'opacizzazione dei polmoni a mò di vetro smerigliato (ground-glass) all'esame TAC, a dispnea progressiva, a policitemia (una manifestazione sistemica dell'ipossiemia cronica) e ad un incremento dei livelli di alcuni biomarker sierici.

Ad oggi non ci sono farmaci approvati per il trattamento di aPAP a livello globale; in presenza di questa condizione, si ricorre all'effettuazione di un lavaggio polmonare, una procedura nel corso della quale viene rimosso fisicamente l'eccesso di surfattante sedimentato.

Razionale d'impiego di molgramostim

Essendo stato dimostrato che gli autoanticorpi contro GM-CSF sono causa di aPAP in quanto bloccano la traduzione di segnale mediata da questo fattore di crescita e riducono la clearance di surfattante, con conseguente sviluppo di insufficienza respiratoria ipossiémica, si è voluto verificare l'effetto della somministrazione di GM-CSF per via inalatoria in questo contesto, anche in ragione della presenza di dati che hanno documentato la capacità di GM-CSF di migliorare la pressione parziale di ossigeno arterioso nei pazienti con aPAP.

Molgramostim in formulazione inalatoria è un prodotto a base di GM-CSF ricombinante prodotto da *E. coli*. Si presenta come una soluzione nebulizzante, farmacologicamente attiva dopo trasformazione in aerosol e con un profilo rischio-beneficio accettabile nelle persone sane.

E' stato messo a punto da Savara Pharmaceuticals, una compagnia bio-farmaceutica specializzata nella messa a punto di farmaci per malattie orfane di trattamento.

Studio IMPALA-2 e obiettivi della nuova analisi

IMPALA-2 è uno studio clinico globale di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 48 settimane, volto a confrontare l'efficacia e la sicurezza di molgramostim 300 µg, somministrato una volta al giorno per via inalatoria, con un placebo corrispondente in pazienti con aPAP.

Lo studio è stato condotto in 43 siti dislocati in 16 Paesi, tra cui Stati Uniti, Canada, Giappone, Corea del Sud, Australia e Paesi europei, tra cui la Turchia.

La valutazione primaria dell'efficacia era rappresentata dalla capacità di diffusione dei polmoni per il monossido di carbonio (DLCO), una misura di scambio di gas, mentre l'endpoint

primario era dato dalla variazione dal basale alla settimana 24 della percentuale di DLCO prevista, con un endpoint secondario di variazione dal basale alla Settimana 48 della percentuale di DLCO prevista. Tre ulteriori variabili secondarie di efficacia hanno valutato le misure cliniche di beneficio diretto per il paziente: il punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), il punteggio di attività dell'SGRQ e la capacità di esercizio con un test su tapis roulant, con ciascun endpoint misurato alle settimane 24 e 48.

Il momento primario per la valutazione dell'efficacia era rappresentato dalla settimana 24; tuttavia, l'efficacia è stata valutata fino alla settimana 48 per valutare la durata dell'effetto.

La sicurezza era stata valutata fino alla settimana 48.

Tutti i pazienti che avevano completato il periodo di trattamento in doppio cieco di 48 settimane sono stati reclutati nella fase di estensione in aperto di 96 settimane, durante la quale i pazienti erano stati sottoposti a trattamento con molgramostim 300 mcg somministrato una volta al giorno.

Lo studio IMPALA-2 ha raggiunto l'endpoint primario, ottenendo la significatività statistica della variazione rispetto al basale della capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO%) corretta per l'emoglobina alla settimana 24. Questa differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 48, un endpoint secondario che ha dimostrato la durata dell'effetto.

Anche la differenza di trattamento tra molgramostim e placebo per la variazione media dal basale alla settimana 24 del punteggio totale SGRQ, un endpoint secondario, ha raggiunto la significatività statistica, mentre hanno raggiunto la significatività nominale altri due endpoint secondari: SGRQ Activity

Score alla settimana 24 e capacità di esercizio con test su tapis roulant alla settimana 48.

Nello studio IMPALA-2, il molgramostim è risultato ben tollerato e ha dimostrato un profilo beneficio/rischio favorevole.

L'analisi presentata al congresso ha presentato i nuovi dati sulla gravità della malattia, le analisi dei responder e altri risultati che misurano l'impatto di surfattante polmonare.

Risultati principali

La nuova analisi ha dimostrato che:

- La variazione media rispetto al basale del punteggio di gravità della malattia (DSS) ha mostrato un miglioramento significativo con molgramostim rispetto al placebo alle settimane 24 e 48
- I risultati dell'analisi dei responder per la capacità diffusiva polmonare prevista per il monossido di carbonio (DLCO%) hanno mostrato una percentuale significativamente più elevata di responder a molgramostim rispetto al placebo a 24 e a 48 settimane
- I risultati dell'analisi dei responder per il punteggio totale del questionario respiratorio di St. George (SGRQ) hanno documentato miglioramenti numerici e significativi con molgramostim rispetto al placebo alle settimane 24 e 48, rispettivamente
- Il punteggio dell'opacizzazione del vetro smerigliato (GGO), una misura del carico di surfattante, è migliorato significativamente con molgramostim rispetto al placebo alla 24a settimana

Riassumendo

In conclusione, i risultati di questa analisi confermano i benefici del trattamento già osservati 4 anni fa nello studio IMPALA-2.

Stando a questi risultati, si può desumere che molgramostim corregge la patofisiologia sottostante nei pazienti con aPAP, migliorando le manifestazioni chiave di malattia.

Il farmaco, infatti, riduce l'impatto del surfattante – la qual cosa migliora lo scambio di gas respiratori – migliora la capacità all'esercizio e migliora la qualità della vita legata allo stato di salute (HRQoL) nei pazienti con aPAP, insieme ad un buon profilo di tollerabilità e di rapporto rischio/beneficio favorevole.

Tali risultati, nel complesso, fanno ben sperare nella disponibilità a breve di una possibilità di cura per questa condizione orfana di trattamento.

Bibliografia

1) Trapnell BC et al. Inhaled Molgramostim Improves Pulmonary Gas Exchange and Respiratory Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis (aPAP): Results from Phase 3 IMPALA-2 Clinical Trial. Abs. ; ERS 2024, Vienna

2) Trapnell BC, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis NEJM. 2020;doi:10.1056/NJEMoa1913590.

Raffreddori nei bambini piccoli, gocce saline nasali ne abbreviano la durata, riducendo la trasmissione domestica

Le **gocce nasali a base di soluzione salina ipertonica** hanno ridotto la **durata dei sintomi del raffreddore** nei bambini piccoli e diminuito la **trasmissione domestica**.

Queste le conclusioni dello **studio ELVIS-Kids**, ispirato all'impiego di soluzioni di acqua salata nell'Asia meridionale per trattare i sintomi del raffreddore, presentato al **Congresso Internazionale della European Respiratory Society** a Vienna.

Lo studio, randomizzato e controllato, ha incluso 301 bambini di età compresa tra 0 e 6 anni con infezioni a carico del tratto respiratorio superiore. I ricercatori hanno randomizzato 150 bambini alla somministrazione di gocce nasali saline ipertoniche (2,6%) e 151 alle cure standard per i raffreddori.

Nel gruppo delle gocce nasali, i ricercatori hanno insegnato ai genitori a preparare la soluzione salina al 2,6% con sale marino e acqua e a somministrare tre gocce in ciascuna narice dei loro piccoli quattro volte al giorno.

I genitori di entrambi i gruppi hanno tenuto traccia dei sintomi e della comparsa di eventuali effetti collaterali fino a 28 giorni dopo la comparsa dei sintomi.

Inoltre, i ricercatori hanno anche effettuato un tampone nasale sui bambini inclusi nello studio nei primi 5 giorni di sintomi per verificare la presenza di virus.

Riduzione della durata media del raffreddore da 8 a 6 giorni dopo somministrazione delle gocce nasali

I genitori hanno riferito di aver somministrato le gocce di acqua salata in media tre volte al giorno per un tempo medio pari a 5 giorni.

La durata mediana dei sintomi da raffreddore osservata nei bambini sottoposti a trattamento con le gocce nasali è stata pari a 6 giorni (intervallo interquartile [IQR]: 5-9 giorni), mentre nel gruppo di controllo questa è risultata pari a 8 giorni (IQR: 5-11 giorni; P =0,004).

Nel presentare questo dato al Congresso, **Steve Cunningham**, professore di medicina respiratoria pediatrica presso il dipartimento di Child Life and Health dell'Università di Edimburgo, ha dichiarato: "Avevamo previsto che ciò sarebbe avvenuto per tutti i bambini con raffreddore, ma la differenza è stata osservata solo nei bambini in cui è stata rilevata la presenza di un virus".

"Inoltre – ha aggiunto Cunningham – c'è stato anche un effetto piccolo ma significativo sulla frequenza con cui è stato segnalato il respiro affannoso nei bambini durante un'infezione da rhinovirus del raffreddore comune".

Da ultimo, il numero di membri della famiglia che ha sviluppato sintomi di raffreddore è risultato inferiore nel gruppo delle gocce nasali rispetto al gruppo di controllo (41% contro 58%; $P = 0,008$).

L'82% dei genitori ha dichiarato che le gocce nasali hanno aiutato il bambino a guarire rapidamente e l'81% ha affermato che userebbe le gocce nasali in futuro.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, infine, questi sono stati di entità lieve e poco frequenti nel gruppo sottoposto a trattamento con soluzione salina ipertonica durante lo studio (starnuti, naso che cola e dolore). Non sono stati segnalati, invece, eventi avversi gravi.

Spiegato il meccanismo d'azione alla base dell'effetto osservato con le gocce nasali saline

“Il sale – ha ricordato il prof. **Cunningham** – è composto da sodio e cloruro. Il cloruro viene utilizzato dalle cellule che rivestono il naso e le vie respiratorie per produrre acido ipocloroso all'interno delle cellule stesse, che viene utilizzato per difendersi dalle infezioni virali. Somministrando un supplemento di cloruro alle cellule di rivestimento, si aiutano le cellule a produrre più acido ipocloroso, che aiuta a sopprimere la replicazione virale, riducendo la durata dell'infezione virale e quindi la durata dei sintomi”.

I commenti allo studio

Nel commentare i risultati dello studio, Il professor Cunningham ha aggiunto: “Ridurre la durata del raffreddore nei bambini significa che meno persone in casa si ammaleranno di raffreddore, con chiare implicazioni positive sulla rapidità con cui una famiglia si sente meglio e può tornare alle proprie attività abituali come la scuola, il lavoro, ecc”.



“Lo studio ha anche dimostrato che i genitori possono preparare e somministrare in modo sicuro le gocce nasali ai loro bambini e, quindi, hanno un certo controllo sul raffreddore comune che colpisce i loro figli”.

Intervenuto nella discussione dei risultati del trial alla fine della presentazione, il professor **Alexander Möeller**, responsabile dell'Assemblea pediatrica dell'ERS e capo del Dipartimento di Medicina respiratoria dell'Ospedale pediatrico universitario di Zurigo, in Svizzera, non coinvolto nella ricerca, ha dichiarato: “Questo è uno studio importante, il primo nel suo genere a indagare l'impatto delle gocce nasali saline nei bambini con il raffreddore. Anche se la maggior parte dei raffreddori di solito non si trasforma in qualcosa di grave, sappiamo tutti quanto possano essere spiacevoli, soprattutto per i bambini piccoli e le loro famiglie.

“Questo intervento, estremamente economico e semplice – ha aggiunto - ha tutte le carte in regola per poter essere applicato a livello globale; fornire ai genitori un modo sicuro ed efficace per limitare l'impatto del raffreddore nei loro bambini e nella loro famiglia rappresenterebbe una significativa riduzione dell'onere sanitario ed economico di questa condizione molto comune”.

Prossimi step di ricerca

Nel concludere la presentazione dei risultati del trial, i ricercatori hanno affermato di sperare di approfondire ulteriormente l'effetto delle gocce saline nasali sul respiro affannoso durante il raffreddore, dopo che i primi risultati di questo stu-

dio hanno mostrato che i bambini che hanno ricevuto le gocce hanno sperimentato un numero significativamente inferiore di episodi di respiro affannoso (5% contro 19%).

Bibliografia

Ramalingam S et al. “A randomised controlled trial of hypertonic saline nose drops as a treatment in children with the common cold (ELVIS-Kids trial)”, Abstract OA1985, ERS 2024, Vienna

Apnee respiratorie del sonno, farmaco antiepilettico riduce le pause respiratorie durante il sonno e la sonnolenza diurna

In pazienti con **apnea ostruttiva del sonno (OSA)** il trattamento con **sulthiame** (un farmaco anti-epilettico) per 15 settimane è stato in grado di ridurre le **pause respiratorie durante il sonno** e la **sonnolenza diurna**.

Queste le conclusioni di uno studio di fase III presentato a Vienna in occasione del congresso annuale della **European Respiratory Society**, che apre nuove prospettive nel trattamento farmacologico di questa condizione.

Non solo CPAP nel trattamento dell'apnea ostruttiva del sonno

Come è noto, i pazienti con OSA vanno incontro spesso a forti russamenti, ad apnee respiratorie durante la notte e a frequenti risvegli. Ciò non provoca solo stanchezza, ma può anche aumentare il rischio di pressione alta, ictus, malattie cardiache e diabete di tipo 2. L'OSA è molto comune, ma molte persone non si rendono conto di esserne affette.

Il prof. **Jan Hedner** del Sahlgrenska University Hospital e dell'Università di Göteborg in Svezia, coordinatore dello studio presentato al congresso, ha ricordato come "...il trattamento standard per l'OSA consiste nel dormire con una macchina che insuffla aria attraverso una maschera facciale per mantenere pervie le vie respiratorie (CPAP: pressione continua positiva delle vie aeree).

Sfortunatamente, molte persone trovano questi device difficili da utilizzare a lungo termine, quindi è necessario trovare trattamenti alternativi. Inoltre, è necessario migliorare la comprensione dei meccanismi alla base dell'OSA per aiutare i medici a fornire un trattamento più personalizzato".

La terapia farmacologica è emersa come una modalità di trattamento dell'OSA che si caratterizza per l'elevata compliance e una buona tollerabilità nell'apnea ostruttiva del sonno (OSA).

L'attenzione dei ricercatori si è rivolta su sulthiame, un inibitore dell'anidasi carbonica utilizzato nel trattamento dell'epilessia, in ragione dei risultati di un trial precedentemente condotto, di fase 2b, che aveva dimostrato come il farmaco fosse dotato di un profilo di sicurezza favorevole e in grado di ridurre efficacemente le apnee.

Sulthiame è un farmaco che, oltre ad agire sul sistema respiratorio inibendo un enzima chiamato anidasi carbonica, stimola i muscoli delle vie aeree superiori.

Con il nuovo trial, i ricercatori hanno voluto verificare e confermare in fase III quanto osservato nello studio pilota di fase 2.

Disegno dello studio

Il trial, randomizzato e controllato vs. placebo, condotto in doppio cieco, ha coinvolto 298 persone con OSA trattate in 28 cen-

tri dislocati in Spagna, Francia, Belgio, Germania e Repubblica Ceca. Tutti i pazienti non tolleravano o rifiutavano l'uso di macchine a pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) o di boccagli progettati per mantenere pervie le vie aeree.

I pazienti reclutati nel trial avevano un'età media di 56,1 anni; il 26,2% del campione era costituito da pazienti di sesso femminile, mentre il BMI medio era pari a 29,1 kg/m²)

Questi erano stati valutati con la polisomnografia all'inizio dello studio e dopo quattro settimane e 12 settimane di permanenza nel trial.

[Ndr: La polisomnografia misura la respirazione, i livelli di ossigeno nel sangue, il ritmo cardiaco, i movimenti oculari, l'attività cerebrale e muscolare durante una notte di sonno].

I pazienti sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1:1:1, a trattamento con:

- Sulthiame 100 mg al giorno (n=74)
- Sulthiame 200 mg al giorno (n=74)
- Sulthiame 300 mg al giorno (n= 75)
- placebo (n=75)

L'endpoint valutato era rappresentato dalla capacità del trattamento di impattare **sull'indice AHI** (indice apnea-ipoapnea) alla valutazione mediante **polisomnografia**.

Nello specifico, sono stati utilizzati gli indici AHI3a e AHI4, che contano il numero di apnee (quando una persona smette di respirare) e di ipopnee (quando il flusso d'aria è bloccato) durante il sonno, associate, rispettivamente, ad un calo pari o superiore del 3% dei livelli di ossigeno o ad un risveglio dal sonno, o ad un calo pari o superiore del 4% dei livelli di ossigeno).

Risultati principali

Dai dati è emerso che i pazienti che assumevano sulthiame si caratterizzavano per un minor numero di pause respiratorie e livelli più elevati di ossigeno nel sangue durante il sonno.

Nello specifico, considerando la misura della frequenza delle pause respiratorie durante il sonno (AHI3a), questa è risultata inferiore: del 17,8% per i pazienti che assumevano la dose più bassa; del 34,8% per quelli che assumevano la dose media; del 39,9% per quelli che assumevano la dose più elevata di sulthiame.

Quando i ricercatori hanno utilizzato l'altra misura (AHI4), l'effetto del trattamento è risultato prossimo ad una riduzione del 50% delle pause respiratorie, con un abbassamento più profondo dei livelli di ossigeno.

Anche i pazienti affetti da OSA che presentavano sonnolenza diurna hanno sperimentato un miglioramento di questa condizione quando hanno assunto sulthiame.

Gli effetti collaterali sperimentati dalle persone che hanno assunto sulthiame, come sensazione di punture, mal di testa, stanchezza e nausea, sono risultati generalmente di grado lieve o moderato.

I commenti allo studio

Alla fine della presentazione del trial, il prof. Hedner ha commentato: "I pazienti che hanno assunto sulthiame nello studio hanno registrato una riduzione dei sintomi dell'OSA, come l'arresto della respirazione durante la notte e la sensazione di sonnolenza durante il giorno. Anche i livelli medi di ossigeno nel sangue sono migliorati con il trattamento. Ciò suggerisce

che sulthiame potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento efficace per l'OSA, soprattutto per coloro che non possono utilizzare i trattamenti meccanici esistenti”.

“Sebbene sulthiame – ha però aggiunto - sia già disponibile come trattamento per l'epilessia infantile, dobbiamo ancora condurre uno studio di fase III per confermare gli effetti respiratori benefici di questo farmaco in un gruppo più ampio di pazienti con OSA.”

Intervenuta nel corso del dibattito seguito alla presentazione dello studio, la prof.ssa **Sophia Schiza**, a capo dell'assemblea ERS sui disturbi respiratori del sonno, professore di medicina respiratoria e del sonno presso la facoltà di medicina dell'Università di Creta (Grecia), non coinvolta nel trial, ha dichiarato: “Molti di noi sanno di russare o che il proprio partner russa. Se il russare è accompagnato da altri sintomi, come svegliarsi spesso durante la notte, sentirsi affaticati e/o assonnati durante il giorno, allora è il momento di parlare con un medico. Dato che l'apnea ostruttiva del sonno aumenta il rischio di gravi problemi di salute, come l'ipertensione, le malattie cardiache e metaboliche, è fondamentale diagnosticare e trattare la condizione”.

“Oggi – ha aggiunto - sono disponibili diversi trattamenti per l'OSA; dato che, però, non funzionano per tutti, abbiamo bisogno di modalità diverse di trattamento della malattia, basate su approcci diagnostici e terapeutici personalizzati”.

“Ciò detto – ha concluso – il trial presentato rappresenta uno dei primi studi che suggerisce che un trattamento farmacologico potrebbe rivelarsi utile per alcuni pazienti e i risultati sono promettenti. Dobbiamo continuare a testare sulthiame e altri trattamenti per comprenderne gli effetti a lungo termine, compresi gli eventuali effetti collaterali. Per esempio, bisogna verificare se il trattamento in questione possa essere di aiuto nel ridurre la pressione arteriosa e prevenire le malattie cardiovascolari nelle persone affette da OSA”.

Bibliografia

Hedner JA, et al. Late breaking abstract - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of sulthiame in obstructive sleep apnea. Abs. OA5433, ERS 2024, Vienna

Polmoniti comunitarie pediatriche, dagli steroidi nessun aiuto aggiuntivo nei bambini ospedalizzati per malattia

Uno studio randomizzato e controllato vs. placebo, condotto in Svizzera e presentato al **congresso ERS** in una delle sessioni **ALERT** (Abstracts Leading to Evolution in Respiratory Medicine Trials), dedicate agli studi di maggior impatto sul disegno di nuovi trial in medicina respiratoria, ha dimostrato che il trattamento aggiuntivo con betametasona non migliora gli outcome nei bambini ricoverati in ospedale per polmonite acquisita in comunità (CAP).

Lo studio KIDS-STEP: obiettivi e disegno

E' noto dalla letteratura che gli steroidi aggiunti alle terapie standard riducono la mortalità e possono accelerare la stabilizzazione clinica negli adulti con polmonite acquisita in comunità (CAP), ha ricordato la dr.ssa **Julia Anna Bielicki** (St. George's University of London and University Children's Hospital of Basel in Switzerland), che ha presentato il lavoro al congresso.

L'assenza di evidenze cliniche nella popolazione pediatrica ha sollecitato la messa a punto di **KIDS-Step**, un trial clinico randomizzato che ha arruolato 509 bambini ricoverati in una dozzina di strutture ospedaliere dislocate in Svizzera e Germania. I bambini dovevano avere almeno 6 mesi di età e non più di 13 anni, avere una diagnosi clinica di CAP (indipendentemente dall'eziologia sospetta o nota) e non potevano essere contemporaneamente affetti da bronchiolite o malattia ostruttiva delle vie aeree.

L'età media dei partecipanti era di circa 33-34 mesi e la maggior parte dei bambini erano di sesso maschile. Circa il 90% dei piccoli pazienti del campione era stato vaccinato secondo il calendario nazionale, circa il 10% era affetto da atopia, mentre il 17% viveva in famiglie con fumatori. Al momento del ricovero, poco meno della metà era sottoposto ad ossigenoterapia, mentre il 26-30% era in trattamento antibiotico.

I bambini sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1 a 2 giorni di trattamento con betametasona orale (n=249) o placebo (n=260).

Soddisfatta la condizione di non inferiorità per le riospedalizzazioni correlate alla CAP, in assenza di stabilizzazione clinica più veloce

Il tempo di stabilizzazione clinica e la riospedalizzazione correlata alla CAP sono stati valutati fino alla settimana 4 (per la sicurezza: margine di non-inferiorità 7%; follow-up giornaliero in ospedale e a 1, 2 e 4 settimane per telefono).

Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate tra i bracci dello studio.

Passando ai risultati, è emerso che il tempo mediano alla stabilizzazione clinica è stato di 45,7 ore [IC95%: 43,0, 57,8] nel braccio di trattamento con betametasona e di 40,8 ore nel

braccio di trattamento con placebo [IC95%;37,9, 45,0] nel braccio placebo (logrank p = 0,671).

Con 18 e 14 riospedalizzazioni correlate alla CAP nel braccio betametasone e nel braccio placebo, rispettivamente, la differenza di rischio è stata stimata intorno all'1,8% [IC95% -2,8, 6,5].

Con gli steroidi, infine, è stata osservata una risoluzione più rapida delle anomalie della frequenza cardiaca, ma non sono emerse prove di una risoluzione più rapida delle anomalie respiratorie o differenze nel tempo di dimissione tra i gruppi.

Riassumendo

In conclusione, l'aggiunta di betametasone orale ha soddisfatto i criteri di non inferiorità per quanto riguarda l'outcome co-primario della riospedalizzazione per CAP (7,2% vs 5,4% con placebo) ma, in ragione della mancanza di efficacia, i risultati dello studio non ne supportano l'impiego in questo contesto, ha sottolineato la dr.ssa Bielicki alla fine della presentazione del lavoro.

Bibliografia

Bielicki J "Effect of adjunct betamethasone vs placebo on time to clinical stabilisation upon hospital admission and risk of rehospitalisation in children with community-acquired pneumonia" ERS 2024, Vienna



Dispnea, delude antidepressivo in fase III in pazienti con Bpco o interstiziopatia polmonare

Uno studio di fase III ha dimostrato che l'impiego di **mirtazapina**, un antidepressivo poco costoso, non si è rivelato migliore del placebo nell'alleviare la **dispnea grave e persistente** dovuta alla **broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco)** o alla **malattia polmonare interstiziale (ILD)**.

BETTER-B, questo il nome del trial, è stato presentato al **congresso ERS** di Vienna e, in contemporanea, pubblicato sulla rivista **The Lancet Respiratory Medicine**.

Razionale e obiettivo dello studio

La dispnea grave, una condizione comune tra i pazienti affetti da Bpco e ILD, colpisce 75 milioni di persone in tutto il mondo ed è una causa frequente di ricoveri d'emergenza, e le opzioni farmacologiche sono limitate, ha spiegato la dr.ssa **Irene Higginson**, del Kings College di Londra, tra le autrici dello studio presentato al congresso.

Di conseguenza, i medici si rivolgono spesso all'impiego di oppioidi off-label (che si sono dimostrati inefficaci in studi clinici adeguatamente dimensionati per potenza statistica) benzodiazepine o antidepressivi.

Anche se la Bpco e le ILD differiscono tra loro per i processi patogenetici sottostanti, entrambe le condizioni presentano, come tratto comune, delle compromissioni sostanziali della meccanica respiratoria, nonché l'esacerbazione della dispnea.

Le ricerche condotte sulle malattie polmonari ostruttive e re-

strittive suggeriscono l'esistenza di una forte correlazione tra l'intensità della dispnea e il drive neurale della funzione respiratoria, derivante da un'alterazione della meccanica respiratoria.

In questa situazione, la dispnea può essere alleviata agendo sui processi della malattia primaria, riducendo il carico di lavoro dei muscoli respiratori o modulando l'elaborazione delle sensazioni respiratorie a livello cerebrale.

In base agli studi esistenti gli antidepressivi potrebbero modulare la sensazione respiratoria e la risposta ad essa, anche in assenza di un disturbo dell'umore, aumentando i livelli dei neurotrasmettitori (ad esempio, la serotonina) nei centri di controllo respiratorio e in altri centri (ad esempio, l'amigdala).

Di questi, l'antidepressivo tetraciclico orale mirtazapina riduce anche le sensazioni di panico, che spesso si accompagna ad episodi di dispnea grave.

L'impiego di questo farmaco in questo contesto, supportato da case report e da un piccolo studio di fattibilità, ha suggerito la messa a punto di un trial clinico di fase III, lo studio BETTER-B, uno studio pragmatico, in doppio cieco, che ha randomizzato 225 pazienti con dispnea grave da Bpco, ILD o entrambi a mirtazapina giornaliera (15 mg, con un'escalation fino a 45 mg al massimo) o placebo.

Lo scopo del trial è stato quello di determinare l'efficacia del

farmaco nell'alleviare la dispnea grave e persistente in pazienti con Bpco o ILD.

Disegno dello studio

I partecipanti allo studio sono stati arruolati da febbraio 2021 a marzo 2023 in 16 centri dislocati in sette Paesi (Australia, Germania, Irlanda, Italia, Nuova Zelanda, Polonia e Regno Unito). Per l'eleggibilità al trial, era necessario che i pazienti fossero classificati come affetti da dispnea grave di grado 3 o 4 sulla scala di dispnea modificata del Medical Research Council (mMRC).

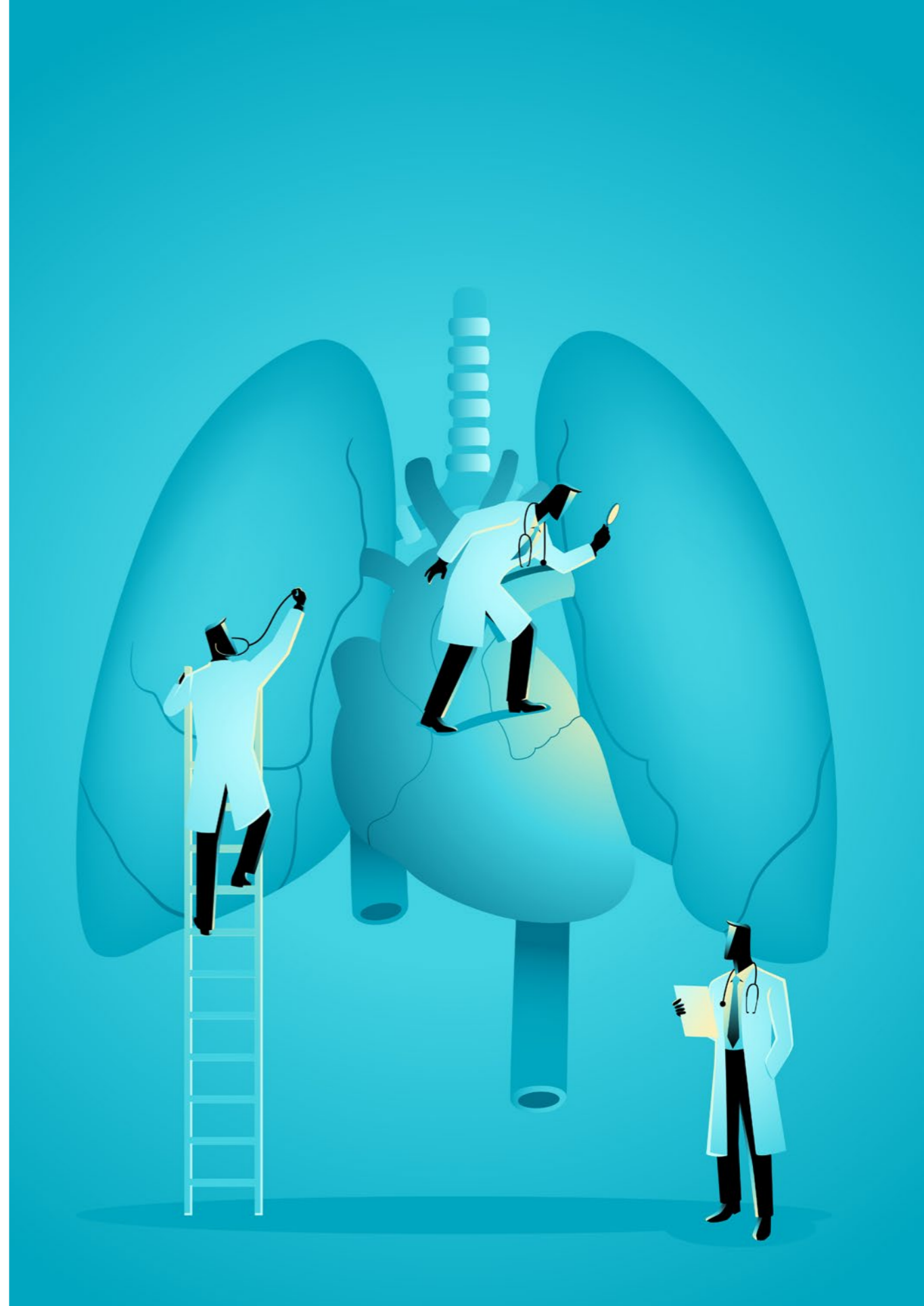
L'impiego di altri antidepressivi o di altre sostanze attive serotoninergiche rappresentava uno dei principali criteri di esclusione dei pazienti dallo studio.

I pazienti avevano un'età media di 74 anni, circa due terzi erano di sesso maschile e l'80% presentava comorbidità. La Bpco rappresentava la maggior parte dei casi di malattia principale (55%), mentre l'ILD comprendeva il resto.

Più di un quinto dei pazienti dello studio presentava punteggi HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) superiori a 10 per ansia e depressione (che indicano sintomi che probabilmente corrispondono ad una diagnosi clinica), mentre il 16% dei pazienti assumeva già oppioidi. Un terzo dei pazienti presentava dispnea di grado 4 secondo l'mMRC.

Risultati principali

Dopo 56 giorni di trattamento, la "peggiore dispnea" registrata nelle ultime 24 ore – l'outcome primario dello studio - non è risultata diversa tra i pazienti randomizzati a trattamento con una dose giornaliera di mirtazapina o con placebo, misurata su una scala di valutazione numerica da 0 a 10 (NRS; differenza media= 0,105; IC95%= da -0,407 a 0,618, P=0,69).



Nello specifico, dal basale al giorno 56 dopo il trattamento, i punteggi dell’NRS (una scala da 0 a 10 in cui punteggi più alti indicano una dispnea più grave) sono scesi da una media di 6,5 a 6,4 nel gruppo mirtazapina, mentre sono rimasti stabili a 6,3 nel gruppo placebo.

Sebbene lo studio fosse sottopotenziato a livello di potenza statistica, la differenza rilevata in termini di “peggiore dispnea” non ha raggiunto il valore di 0,55, considerato la differenza minima importante prestabilita nel protocollo dello studio.

Passando alla safety:

- si sono verificate 215 reazioni avverse in 72 (64%) dei 113 partecipanti al gruppo mirtazapina vs. 116 eventi occorsi in 44 (40%) dei 110 partecipanti al gruppo placebo
- si sono avuti 11 eventi avversi gravi in sei (5%) partecipanti al gruppo mirtazapina contro otto in sette (6%) partecipanti al gruppo placebo
- è stata documentata una (1%) sospetta reazione avversa grave inattesa nel gruppo mirtazapina
- al giorno 56, ci sono stati tre decessi nel gruppo mirtazapina e due decessi nel gruppo placebo. Al giorno 180, si sono verificati sette decessi nel gruppo mirtazapina e 11 nel gruppo placebo

Il commento allo studio

Nel complesso, dai dati dello studio BETTER-B è emerso che mirtazapina, a dosi comprese tra 15 e 45 mg al giorno per 56 giorni, non migliora la dispnea grave nei pazienti con Bpco o malattie polmonari interstiziali e potrebbe causare reazioni avverse. Sulla base di questi risultati, i ricercatori non raccomandano mirtazapina come trattamento per alleviare la dispnea grave.

Questi risultati, aggiungono i ricercatori, sottolineano – in primis - l’urgenza di condurre studi clinici rigorosi e pragmatici per la valutazione di possibili trattamenti per la dispnea grave, che garantiscano non solo l’efficacia ma anche la sicurezza e la riduzione dei costi sanitari.

Sia i medici, sia le linee guida dovrebbero evitare di raccomandare trattamenti non testati al di fuori di un quadro di valutazione rigoroso (gli autori di questo studio suggeriscono a tal riguardo prudenza nell’impiego di soluzioni terapeutiche in modalità “off-label”).

Si pone, pertanto, come imperativa la necessità di sviluppare trattamenti sicuri ed efficaci ad hoc per la dispnea grave nelle malattie respiratorie.

Bibliografia

Higginson IJ, et al “Mirtazapine to alleviate severe breathlessness in patients with COPD or interstitial lung diseases (BETTER-B): an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 mixed-method trial” Lancet Respir Med 2024; DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00187-5.

Salute respiratoria e salute orale: come sono collegate tra loro?

Due studi presentati al **congresso ERS** suggeriscono l'esistenza di una forte correlazione tra **la salute respiratoria** e la **salute orale**: nel primo di questi 2 studi, è stato dimostrato che, dopo la terapia parodontale, si osserva una riduzione statisticamente significativa della resistenza delle vie aeree respiratorie (1).

Nell'altro studio, invece, è stato rilevato come il sanguinamento gengivale si associ ad un innalzamento del rischio di asma 10 anni più tardi (2).

Ecco, di seguito, una breve disamina dei due lavori presentati al congresso.

Primo studio: terapia parodontale e resistenza delle vie aeree respiratorie

Razionale e obiettivo dello studio

La malattia parodontale è caratterizzata dalla progressiva perdita di tessuto connettivo e osseo, causata principalmente da un'inflammatione cronica innescata dalla presenza persistente di batteri patogeni nei biofilm dentali.

Questi batteri si accumulano nelle tasche parodontali, provocando l'attivazione della risposta immunitaria dell'organismo, che porta alla rottura delle strutture di supporto dei denti e, nella fase finale, alla loro perdita.

I ricercatori, con questo nuovo studio, hanno voluto verificare la fondatezza dell'ipotesi secondo la quale la rimozione del biofilm dentale abbatte la presenza dei batteri causa di infiammazione, raggiungendo i polmoni, riducendo l'infiammazione polmonare e migliorandone la funzione.

Pertanto l'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'impatto della terapia parodontale sulla funzione polmonare.

Disegno dello studio

Lo studio ha incluso 62 pazienti (età media: 35,8 anni; 63% donne) con parodontosi (stadio 1: 21%; stadio 2: 79%) che non fumavano e che erano altrimenti in buone condizioni di salute.

Questi sono stati immediatamente avviati ad una seduta odontoiatrica di pulizia profonda, che prevede la rimozione meccanica del biofilm dai denti sia sopra che sotto il bordo gengivale.

Tutto ciò include l'eliminazione della placca, del tartaro e delle tossine batteriche dalle superfici dentali e dalle tasche parodontali. Inoltre, la piattatura radicolare leviga le superfici radicolari per impedire l'accumulo di batteri, favorendo il riaggancio della gengiva ai denti e riducendo la profondità delle tasche.

I pazienti hanno poi seguito un regime di trattamento di 2 settimane a base di un collutorio allo 0,2% di clorexidina e di un gel all'1% di clorexidina.

Risultati principali

I ricercatori hanno misurato la funzione polmonare mediante spirometria e oscillometria al basale e a 3 e 6 settimane. La salute parodontale è stata valutata nuovamente a 6 settimane e i ricercatori hanno rilevato miglioramenti in tutti i parametri parodontali valutati.

Dai risultati è emerso che non si sono registrati miglioramenti nelle misurazioni spirometriche, compresi FEV1, capacità vitale forzata (FVC) o il rapporto FEV1/FVC.

Tuttavia, la resistenza delle vie aeree è diminuita del 4,7% da 3 cm H₂O/L/s a 2,86 H₂O/L/s (P = 0,003) a 11 Hz e del 5,4% da 2,78 H₂O/L/s a 2,63 H₂O/L/s (P = 0,002) a 19 Hz.

La resistenza delle vie aeree è diminuita del 3,4%, passando da 3,22 H₂O/L/s a 3,11 H₂O/L/s anche a 5 Hz, ma i ricercatori non l'hanno considerata statisticamente significativa.

Il commento ai risultati degli autori dello studio

Quasi la metà dei pazienti ha mostrato un miglioramento della resistenza delle vie aeree, hanno detto i ricercatori alla fine della presentazione del lavoro al congresso. Una riduzione della resistenza delle vie aeree suggerisce che i pazienti hanno sperimentato una minore ostruzione delle piccole vie aeree, con conseguente facilitazione della respirazione.

Notando che questi miglioramenti sono stati osservati in sole 6 settimane, i ricercatori hanno affermato che sarà importante valutare la resistenza delle vie aeree per un periodo di tempo più lungo.

I prossimi step di ricerca

Accertata l'esistenza di una connessione tra la malattia parodontale e la salute polmonare, i ricercatori ritengono che valga la pena raccomandare ai pazienti odontoiatrici l'implementazione di un programma di igiene orale che migliori sia la salute orale che quella respiratoria.



Le evidenze fin qui disponibili suggeriscono che i medici dovrebbero sottoporre i pazienti con disturbi polmonari, o quelli a rischio, ad esami della salute orale e parodontale.

E' auspicabile, a questo punto, che vengano condotti studi clinici randomizzati su larga scala e a lungo termine per rafforzare le evidenze esistenti.

Inoltre, concludono i ricercatori, sarebbe importante, ai fini dello sviluppo di piani di trattamento a misura del singolo paziente, effettuare una caratterizzazione dettagliata del microbioma orale, con particolare attenzione alle composizioni batteriche specifiche e ai geni funzionali potenzialmente in grado di predire gli outcome respiratori.

Secondo studio: sanguinamento gengivale e rischio di asma a 10 anni

Razionale e disegno dello studio

È già noto in letteratura che il miglioramento dello stato di salute parodontale nei pazienti con Bpco grave porta ad un minor numero di esacerbazioni e ad una migliore funzionalità polmonare, e questo è un aspetto di cui i medici dovrebbero essere consapevoli, hanno sottolineato i ricercatori durante la presentazione dello studio. Pertanto, la prevenzione con il mantenimento di una buona salute orale è fondamentale per prevenire future malattie respiratorie o migliorare le condizioni respiratorie esistenti.

Utilizzando i dati di due indagini dello studio Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), raccolte a distanza di 10 anni l'una dall'altra, i ricercatori hanno valutato 8.345 individui (età media:62 anni; n = 3.882 uomini; n = 4.463 donne) per determinare il legame tra il sanguinamento gengivale durante lo spazzolamento dei denti nello studio RHINE III 2010-2012 e

le malattie respiratorie nello studio RHINE IV 2020-2023.

Gli individui inclusi nello studio RHINE IV hanno auto-riferito quattro outcome respiratori, tra cui l'asma attuale, la bronchite cronica, la Bpco e almeno tre sintomi di asma definiti dai ricercatori quali:

- il respiro affannoso o sibilante dal petto
- la mancanza di fiato quando si ansima
- il respiro affannoso o sibilante quando non si è raffreddati
- lo svegliarsi con una sensazione di oppressione al petto
- l'essere stati svegliati da un attacco di dispnea
- l'essere stati svegliati da un attacco di tosse
- l'insorgenza di un attacco di asma
- l'assunzione di farmaci per l'asma"

Risultati principali

Considerando i quattro outcome respiratori sopra indicati, è emerso che la percentuale più elevata di pazienti di RHINE IV, pari al 14,8%, riferiva di avere almeno tre sintomi di asma. L'asma attuale (definito "dall'impiego di farmaci per l'asma e/o attacco d'asma negli ultimi 12 mesi") è stato riportato dall'11,9% della popolazione totale dello studio, mentre la bronchite cronica (definita come "emissione di catarro quasi ogni giorno per almeno 3 mesi in 2 anni consecutivi") è stata riportata dal 6,1% e la Bpco dal 2,1%, degli individui considerati nello studio.

Inoltre, la malattia parodontale è stata riscontrata nel 44% di coloro che avevano riferito il sanguinamento gengivale come "frequente/continuo" nel RHINE III (n = 322). Questa malattia è stata osservata anche nel 31% dei soggetti che aveva riferito che il sanguinamento gengivale si verificava "qualche volta" nello studio RHINE III (n = 1.601).

"La domanda 'Sanguina dalle gengive quando si lava i denti?' è apparsa essere un ottimo marcatore dell'infiammazione gen-

givale, con quasi il 50% degli individui con un'elevata frequenza di sanguinamento gengivale che ha riferito di essere affetto da malattia parodontale al follow-up.

Dopo aggiustamento dei dati per sesso, età, fumo, BMI e centro di studio, i ricercatori hanno riscontrato un rischio maggiore di Bpco auto-riferita negli individui dello studio RHINE IV con malattia parodontale (OR aggiustato = 1,46; IC95%: 1,07-1,98).

La presenza di malattia parodontale ha anche aumentato le probabilità di verificare la presenza di almeno tre sintomi di asma (aOR = 1,3; IC95%:1,09-1,56).

Il commento allo studio e i prossimi step di ricerca

Il vantaggio dello studio attuale è che permette di seguire un'ampia popolazione generale con questionari progettati per vedere come lo stato di salute e il comportamento cambino nel tempo, il che fornisce informazioni preziose e maggiore forza ai risultati ottenuti, hanno affermato i ricercatori alla fine della presentazione dello studio.

E' importante, concludono i ricercatori, proseguire la ricerca in questo campo, con studi con misure approfondite o oggettive dello stato di salute parodontale e dello stato respiratorio, compresa la funzione polmonare.

A tal proposito, gli autori hanno detto di avere in corso degli studi in tal senso - sia uno studio di intervento sulla salute orale per esplorare l'effetto sulla funzione polmonare, sia studi in cui sono previsti esami dentali approfonditi e campioni di batteri orali che sono collegati alla funzione polmonare e allo stato di salute respiratoria.

Bibliografia

Røslund A, et al. Poster 734. Presented at: European Respiratory Society International Congress; Sept. 7-11, 2024; Vienna.

Bertelsen R, et al. Oral inflammation predicts respiratory disease 10 years later in a Nordic population based study. Presented at: European Respiratory Society International Congress; Sept. 7-11, 2024; Vienna.



Sei interessato alla pneumologia?

Consulta gli speciali ERS di PharmaStar già pubblicati



ERS 2023



ERS 2022



ERS 2021



ERS 2020



ERS 2019



ERS 2018



ERS 2017



ERS 2016

Dove la scienza può arrivare.



www.astrazeneca.com

Sfidiamo i *confini della scienza* per migliorare la vita delle persone



We are Sanofi

Siamo un'azienda della salute, innovativa e globale. È la nostra ragion d'essere a guidarci in ciò che facciamo: sfidare i confini della scienza per migliorare la vita delle persone. In circa 100 Paesi al mondo, siamo impegnati per trasformare la pratica della medicina, rendendo l'impossibile possibile. Abbiamo l'ambizione di diventare leader nell'immunologia grazie a una pipeline di farmaci first-in-class e best-in-class che hanno il potenziale di cambiare il paradigma di cura di malattie che colpiscono milioni di persone.

www.sanofi.it

sanofi

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.

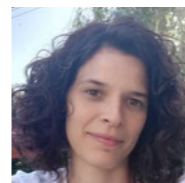
L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



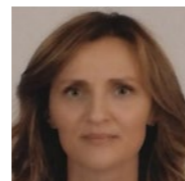
Nicola Casella

Testi e coordinamento editoriale



Carol Leoni

Montaggio video



Marinella Lovisone

Web editor

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci

