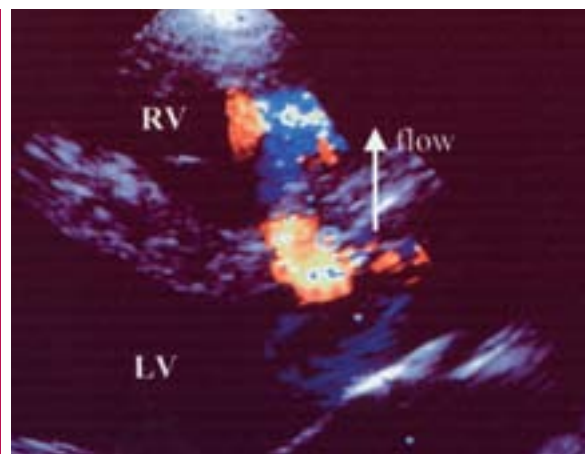




CHEST™

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

CHEST Edition
ITALY



EDITORIAL

- 1 Il rimodellamento bronchiale nell'asma non è solo una questione di infiammazione
Caterina Bucca

COMMENTARY

- 3 Pressioni arteriose polmonari sistolica e media. Sono interscambiabili nei pazienti con ipertensione polmonare?
Denis Chemla; Marc Humbert e Coll.

ORIGINAL RESEARCH

- 12 **ASTHMA**
Effetti in acuto dei corticosteroidi inalatori sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo nei pazienti con asma moderatamente severo
Eliana S. Mendes; Lilian Cadet e Coll.
- 18 **COPD**
Le riacutizzazioni ospedalizzate della BPCO. Fattori di rischio e risultati nella coorte ECLIPSE
Hana Müllerova; Diego J. Maselli e Coll.
- 27 L'endurance del quadricipite è ridotta nella BPCO? Una revisione sistematica
Rachael A. Evans; Eric Kaplovitch e Coll.

TRANSLATING BASIC RESEARCH INTO CLINICAL PRACTICE

- 39 Broncocostrizione e biologia delle vie aeree. Impatto potenziale ed opportunità terapeutiche
Reinoud Gosens; Chris Grainge

PULMONARY, CRITICAL CARE, AND SLEEP PEARLS

- 46 Un neonato di 3 mesi con eventi ricorrenti apparentemente pericolosi per la vita in un seggiolino per auto
Lourdes M. DelRosso

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI

- 50 **PULMONARY PROCEDURES**
La toracoscopia medica eco-guidata in assenza di versamento pleurico
Giampietro Marchetti; Alberto Valsecchi e Coll.



Eklira[®]Genuair[®]

aclidinio bromuro

AstraZeneca



Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto



▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eklira Genuair 322 microgrammi polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal bocaglio) contiene 375 µg di bromuro di acilidinio, equivalenti a 322 µg di acilidinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 µg di bromuro di acilidinio, equivalenti a 343 µg di acilidinio. **Eccipiente(i) con effetti noti:** ogni dose predeterminata contiene 12,6 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

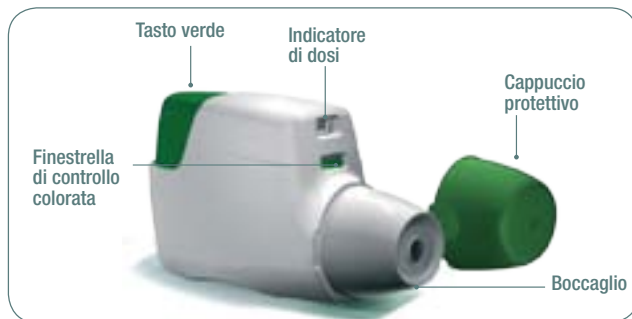
Polvere per inalazione orale. Polvere bianca o quasi bianca contenuta in un inalatore di colore bianco con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Eklira Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322 µg di acilidinio due volte al giorno. Se una dose viene omessa, la dose successiva deve essere assunta il prima possibile. Tuttavia, se è quasi ora della dose successiva, la dose omessa va saltata. **Popolazione anziana.** Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). **Danno renale.** Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica.** Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica.** Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eklira Genuair nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) nell'indicazione BPCO. **Modo di somministrazione.** Per uso inalatorio. I pazienti devono ricevere istruzioni su come somministrare correttamente il prodotto.

Istruzioni per l'uso:

Familiarizzare con Eklira Genuair:



Estrarre l'inalatore Genuair dal sacchetto e familiarizzare con i suoi componenti.

Come usare Eklira Genuair

Riepilogo

Per usare l'inalatore Genuair sono necessari 2 passaggi dopo aver rimosso il cappuccio:

Passaggio 1 - Premere e **RILASCIARE** il tasto verde ed espirare completamente lontano dall'inalatore.

Passaggio 2 - Afferrare saldamente il bocaglio con le labbra e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso l'inalatore.

Dopo l'inalazione, ricordare di inserire nuovamente il cappuccio protettivo.

Fasi preliminari • Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato lungo la linea ed estrarre l'inalatore Genuair. • Immediatamente prima di assumere la dose di medicinale, rimuovere il cappuccio protettivo **premendo leggermente le frecce** presenti su entrambi i lati e tirando (vedere figura 1).



FIGURA 1

- Controllare che il bocaglio non sia bloccato in alcun modo.
- Tenere l'inalatore Genuair in **orizzontale** con il bocaglio verso di sé e il tasto verde dritto **verso l'alto** (vedere figura 2).

Tenere con il tasto verde rivolto verso l'alto. **NON INCLINARE.**



FIGURA 2

PASSAGGIO 1: PREMERE fino in fondo il tasto verde e quindi **RILASCIARLO** (vedere figure 3 e 4).

NON CONTINUARE A TENERE PREMUTO IL TASTO VERDE.

PREMERE
il tasto verde fino in fondo



RILASCIARE
il tasto verde



FIGURA 3

FIGURA 4

Fermarsi e controllare: controllare che la dose sia pronta per l'inalazione.

- Controllare che la finestrella di controllo colorata sia diventata **verde** (vedere figura 5).
- La finestrella di controllo verde conferma che il medicinale è pronto per l'inalazione.

Pronto per l'uso
VERDE



FIGURA 5

SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE ROSSA, PREMERE E RILASCIARE DI NUOVO IL TASTO (VEDERE PASSAGGIO 1).

- Prima di avvicinare l'inalatore alla bocca, espirare completamente. Non espirare nell'inalatore.

PASSAGGIO 2: Afferrare saldamente con le labbra il bocaglio dell'inalatore Genuair e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso il bocaglio (vedere figura 6).

La respirazione con forza e profonda porta il medicinale nei polmoni attraverso l'inalatore.



FIGURA 6

- Durante l'inalazione si udrà un **"CLIC"**, che segnala l'uso corretto dell'inalatore Genuair.
- Continuare a inspirare anche dopo aver udito il **"CLIC"** dell'inalatore, per assicurarsi di assumere la dose completa.
- Allontanare l'inalatore Genuair dalla bocca e trattenere il respiro per un tempo confortevole, dopodiché espirare lentamente attraverso il naso.

Nota: alcuni pazienti potrebbero avvertire un lieve sapore dolciastro o amaro, in base al paziente, quando inalano il medicinale. Non assumere una dose supplementare se non si avverte alcun sapore dopo l'inalazione.

Fermarsi e controllare: assicurarsi di aver inalato correttamente



FIGURA 7

SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE VERDE, RIPETERE L'INALAZIONE CON FORZA E PROFONDAMENTE ATTRAVERSO IL BOCCAGLIO (VEDERE PASSAGGIO 2).

- Se la finestrella non diventa **rossa**, è possibile che ci si sia dimenticati di rilasciare il tasto verde prima di inalare o che non si sia inalato correttamente. Se ciò accade, ritentare.

Assicurarsi di aver RILASCIATO il tasto verde e inspirare CON FORZA profondamente attraverso il boccaglio. Nota: se non fosse possibile inalare correttamente dopo vari tentativi, rivolgersi al medico. • Quando la finestrella è diventata rossa, richiudere il cappuccio premendolo nuovamente sul boccaglio (vedere figura 8).



FIGURA 8

Quando richiedere un nuovo inalatore Genuair?

- L'inalatore Genuair è dotato di un **indicatore di dosi** che indica approssimativamente quante dosi rimangono nell'inalatore. L'indicatore di dosi si sposta lentamente verso il basso, indicando **intervalli di 10 dosi** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (vedere figura A). Ogni inalatore Genuair eroga almeno 60 dosi.
- Quando nell'indicatore di dosi compare una **banda a strisce rosse** (vedere figura A), significa che l'inalatore è quasi vuoto ed è necessario un nuovo inalatore Genuair.



FIGURA A

Nota: se l'inalatore Genuair appare danneggiato o se è stato smarrito il cappuccio, sostituire l'inalatore. **NON È NECESSARIO** pulire l'inalatore Genuair. Tuttavia, se si desidera pulirlo, effettuare l'operazione passando l'esterno del boccaglio con una salvietta di carta o di stoffa asciutta. Non usare MAI acqua per pulire l'inalatore Genuair, perché potrebbe danneggiare il medicinale. **Come si sa che l'inalatore Genuair è vuoto?** • Quando a metà dell'indicatore di dosi compare 0 (zero), continuare a usare le dosi rimanenti nell'inalatore Genuair. • Quando l'ultima dose è stata preparata per l'inalazione, il tasto verde non ritorna completamente verso l'alto, ma rimane bloccato in posizione intermedia (vedere figura B). Anche se il tasto verde è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore Genuair non può più essere utilizzato e bisogna iniziare a usare un nuovo inalatore Genuair.



FIGURA B

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al bromuro di aclidinio, all'atropina o ai suoi derivati, compresi ipratropio, oxitropio o tiotropio, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Asma.** Eklira Genuair non deve essere usato nell'asma; non sono stati condotti studi sul bromuro di aclidinio nell'asma. **Broncospasmo paradossale.** Come nel caso di altre terapie inalatorie, la somministrazione di Eklira Genuair può provocare broncospasmo paradossale. In tale eventualità, interrompere il trattamento con Eklira Genuair e valutare l'uso di altri trattamenti. **Deterioramento della malattia.** Il bromuro di aclidinio è un broncodilatatore di mantenimento e non deve essere utilizzato per alleviare episodi acuti di broncospasmo, ossia come terapia di salvataggio. In caso di cambiamenti nell'intensità della BPCO durante la terapia con bromuro di aclidinio tali che il paziente ritiene necessari farmaci di salvataggio supplementari, effettuare una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico del paziente. **Effetti cardiovascolari.** Il profilo di sicurezza cardiovascolare è caratterizzato dagli effetti anticolinergici. Eklira Genuair deve essere usato con cautela in pazienti con un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe funzionale III e IV in base alla "New York Heart Association". Pazienti di questo tipo sono stati esclusi dagli studi clinici e il meccanismo di azione anticolinergico potrebbe influire su queste condizioni. **Attività anticolinergica.** La bocca secca, osservata con terapie anticolinergiche, può essere associata nel lungo periodo a carie dentali. A causa della sua attività anticolinergica, il bromuro di aclidinio va usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica o ostruzione del collo vescicale o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). **Eccipienti.** I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al glucosio, deficit della lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. La co-somministrazione del bromuro di aclidinio con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e non è raccomandata. Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo*, il bromuro di aclidinio inalato è stato utilizzato in concomitanza ad altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori simpatomimetici, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci. Studi *in vitro* hanno indicato che alla dose terapeutica non si prevede che il bromuro di aclidinio o i suoi metaboliti provochino interazioni con farmaci substrati della P-glicoproteina (P-gp) o farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450) e dalle esterasi (vedere paragrafo 5.2). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** **Gravidanza.** Non esistono dati relativi all'uso del bromuro di aclidinio in donne in gravidanza. Gli studi sugli

animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di acilidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il bromuro di acilidinio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi. **Allattamento.** Non è noto se il bromuro di acilidinio e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dato che studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di bromuro di acilidinio e/o dei suoi metaboliti nel latte materno, il medico deve valutare se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con bromuro di acilidinio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia a lungo termine con bromuro di acilidinio per la donna. **Fertilità.** Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di acilidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, il bromuro di acilidinio abbia effetti sulla fertilità nell'uomo. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Il bromuro di acilidinio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La comparsa di cefalea o visione offuscata può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati. Riepilogo del profilo di sicurezza. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Eklira Genuair sono state cefalea (6,6%) e nasofaringite (5,5%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse. Le frequenze assegnate agli effetti indesiderati elencati di seguito sono basate sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse (ossia gli eventi attribuiti a Eklira Genuair) osservate con Eklira Genuair 322 µg (636 pazienti) nell'analisi aggregata di vari studi clinici randomizzati e controllati con placebo: uno di 6 mesi e due di 3 mesi. La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Sinusite	Comune
	Nasofaringite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rara
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Palpitazioni	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Disfonia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Bocca secca	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non comune
	Prurito	Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria	Non comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili". **4.9 Sovradosaggio.** Dosi elevate di bromuro di acilidinio possono provocare segni e sintomi anticolinergici. Tuttavia, singole dosi inalte di una quantità massima di 6.000 µg di bromuro di acilidinio sono state somministrate a soggetti sani senza effetti avversi sistemici di tipo anticolinergico. Inoltre, non si sono riscontrati effetti avversi clinicamente rilevanti in seguito a una somministrazione due volte al giorno per sette giorni di una quantità massima di 800 µg di bromuro di acilidinio a soggetti sani. L'intossicazione acuta in seguito a ingestione accidentale del medicinale bromuro di acilidinio è poco probabile, data la sua bassa biodisponibilità orale e il meccanismo di erogazione attivato dal respiro nell'inalatore Genuair.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici, codice ATC: R03BB05. Il bromuro di acilidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico (noto anche come un anticolinergico), con un tempo di legame maggiore a livello dei recettori M₁ rispetto ai recettori M₂. I recettori M₂ mediano la contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie. Il bromuro di acilidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori M₂ del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo

broncodilatazione. Studi preclinici *in vitro* e *in vivo* indicano una rapida inibizione dose-dipendente e duratura della broncocostrizione indotta dall'acetilcolina da parte dell'acilidinio. Il bromuro di acilidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto. **Effetti farmacodinamici.** Studi di efficacia clinica hanno indicato che Eklira Genuair determina miglioramenti funzionali clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV₁]) per 12 ore dopo la somministrazione mattina e sera, che sono evidenti entro 30 minuti dalla prima dose (aumenti di 124-133 ml rispetto al basale). La broncodilatazione massima è stata ottenuta entro 1-3 ore dalla somministrazione, con miglioramenti di picco medi del FEV₁ rispetto al basale di 227-268 ml allo stato stazionario. **Elettrofisiologia cardiaca.** Non sono stati osservati effetti sull'intervallo QT (corretto usando il metodo di Fridericia o Bazett o corretto individualmente) quando il bromuro di acilidinio (200 µg o 800 µg) è stato somministrato una volta al giorno per 3 giorni a soggetti sani in uno studio dettagliato del QT. Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Eklira Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore dopo trattamento di 3 mesi di 336 pazienti (164 dei quali hanno ricevuto Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno). **Efficacia clinica.** Il programma di sviluppo clinico di Fase III di Eklira Genuair ha incluso 269 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 6 mesi randomizzato e controllato con placebo e 190 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 3 mesi randomizzato e controllato con placebo. L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare e degli esiti sintomatici quali affanno, stato di salute specifico per la patologia, uso di farmaci di salvataggio e comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Eklira Genuair è stato associato a efficacia broncodilatatoria se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno. **Broncodilatazione.** Nello studio di 6 mesi i pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno hanno evidenziato un miglioramento clinicamente significativo della funzione polmonare (misurata dal FEV₁). Effetti broncodilatatori massimi sono stati evidenti dal giorno 1 e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi. Dopo il trattamento di 6 mesi, il miglioramento medio nel FEV₁ mattutino pre-dose rispetto al placebo è stato di 128 ml (IC 95%=-85-170; p<0,0001). Simili risultati sono stati osservati nello studio con Eklira Genuair della durata di 3 mesi. **Stato di salute specifico per la patologia e benefici sintomatici.** Eklira Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi dell'affanno, valutato utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI]), e lo stato di salute specifico per la patologia, valutato utilizzando il Questionario respiratorio St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, [SGRQ]). La tabella seguente illustra il sollievo dai sintomi ottenuto dopo 6 mesi di trattamento con Eklira Genuair.

Variabile	Trattamento		Miglioramento rispetto al placebo	Valore p
	Eklira Genuair	Placebo		
TDI				
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID ^a	56,9	45,5	Aumento della probabilità di 1,68 volte ^c	0,004
Variazione media rispetto al basale	1,9	0,9	1,0 unità	<0,001
SGRQ				
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID ^a	57,3	41,0	Aumento della probabilità di 1,87 volte ^c	<0,001
Variazione media rispetto al basale	-7,4	-2,8	-4,6 unità	<0,0001

^a Minima differenza clinicamente importante (Minimum Clinically Important Difference, MCID) corrispondente a una variazione del TDI di almeno 1 unità.

^b MCID corrispondente a una variazione del SGRQ di almeno - 4 unità.

^c Odds ratio, aumento della probabilità di ottenere la MCID rispetto al placebo.

^a Minima differenza clinicamente importante (Minimum Clinically Important Difference, MCID) corrispondente a una variazione del TDI di almeno 1 unità.

^b MCID corrispondente a una variazione del SGRQ di almeno -4 unità.

^c Odds ratio, aumento della probabilità di ottenere la MCID rispetto al placebo.

I pazienti trattati con Eklira Genuair hanno avuto bisogno di una quantità inferiore del farmaco di salvataggio rispetto ai pazienti trattati con placebo (una riduzione di 0,95 spruzzi al giorno a 6 mesi [p=0,005]). Eklira Genuair ha inoltre migliorato i sintomi quotidiani della BPCO (dispnea, tosse e produzione di espettorato) la notte e il mattino presto. L'analisi di efficacia aggregata degli studi controllati con placebo di 6 e 3 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del tasso di esacerbazioni da moderate a gravi (con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi o causa di ricovero) con acilidinio 322 µg due volte al giorno rispetto al placebo (tasso per paziente/anno: rispettivamente 0,31 vs. 0,44; p=0,0149). **Tolleranza all'esercizio.** In uno studio clinico



Eklira[®]Genuair[®]
aclidinio bromuro

incrociato, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, Eklira Genuair è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo nel tempo di resistenza all'esercizio rispetto al placebo di 58 secondi (IC 95%=9-108; p=0,021; valore pre-trattamento: 486 secondi). Eklira Genuair ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'iperinflazione polmonare a riposo (capacità funzionale residua [CFR]=0,197 L [IC 95%=0,321, 0,072; p=0,002]; volume residuo [VR]=0,238 L [IC 95%=0,396, 0,079; p=0,004]) e inoltre ha migliorato la capacità inspiratoria (0,078 L; IC 95%=0,01, 0,145; p=0,025) e ha ridotto la dispnea durante l'esercizio (scala Borg) (0,63 unità Borg; IC 95%=1,11, 0,14; p=0,012). **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonerazione dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eklira Genuair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** Il bromuro di aclidinio è assorbito rapidamente dai polmoni, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani e normalmente entro i primi 15 minuti in pazienti con BPCO. La frazione della dose inalata che raggiunge la circolazione sistemica sotto forma di aclidinio immutato è molto bassa, inferiore al 5%. Le concentrazioni plasmatiche di picco ottenute in seguito a inalazione di polvere secca di dosi singole di 400 µg di bromuro di aclidinio in pazienti con BPCO sono state di circa 80 pg/ml. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati ottenuti entro sette giorni di somministrazione due volte al giorno; data la breve emivita, lo stato stazionario può essere raggiunto subito dopo la prima dose. Non è stato osservato accumulo allo stato stazionario in seguito a somministrazione ripetuta. **Distribuzione.** La deposizione polmonare totale di bromuro di aclidinio grazie all'inalatore Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata. Il legame alle proteine plasmatiche del bromuro di aclidinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi del bromuro di aclidinio nel plasma; il legame alle proteine plasmatiche è stato dell'87% per il metabolita acido carbossilico e del 15% per il metabolita alcol. La principale proteina plasmatica che lega il bromuro di aclidinio è l'albumina. **Biotrasformazione.** Il bromuro di aclidinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ai derivati farmacologicamente inattivi alcol e acido carbossilico. L'idrolisi avviene sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. I livelli plasmatici del metabolita acido sono circa 100 volte superiori rispetto a quelli del metabolita alcol e del principio attivo immutato dopo l'inalazione. La bassa biodisponibilità assoluta del bromuro di aclidinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che il bromuro di aclidinio, sia esso depositato nel polmone o inghiottito, subisce ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica. La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale del bromuro di aclidinio. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio alla dose terapeutica o i suoi metaboliti non inibiscono né inducono alcun enzima del citocromo P450 (CYP450) e non inibiscono le esterasi (carbossiesterasi, acetilcolinesterasi e butirilcolinesterasi). Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio o i metaboliti del bromuro di aclidinio non sono substrati o inibitori della glicoproteina P. **Eliminazione.** L'emivita di eliminazione definitiva del bromuro di aclidinio è di circa 2-3 ore. In seguito a somministrazione endovenosa di 400 µg di bromuro di aclidinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto immutato nell'urina. Fino al 65% della dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina e fino al 33% sotto forma di metaboliti nelle feci. In seguito a inalazione di 200 µg e 400 µg di bromuro di aclidinio da parte di soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di aclidinio immutato è stata molto bassa, pari a circa lo 0,1% della dose somministrata, indicando che la clearance renale svolge un ruolo trascurabile nella clearance totale dell'aclidinio dal plasma. **Linearità/Non linearità.** Il bromuro di aclidinio ha evidenziato linearità cinetica e un comportamento farmacocinetico indipendente dal tempo nell'intervallo terapeutico. **Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che).** Poiché il bromuro di aclidinio agisce localmente nei polmoni ed è degradato rapidamente nel plasma, non vi sono relazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dirette. **Popolazioni speciali. Pazienti anziani.** Le proprietà farmacocinetiche del bromuro di aclidinio nei pazienti con BPCO da moderata a grave appaiono simili nei pazienti di età 40-59 anni e nei pazienti di età ≥70 anni. Pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti anziani con BPCO. **Pazienti con compromissione epatica.** Non sono stati condotti studi su

pazienti con compromissione epatica. Poiché il bromuro di aclidinio viene metabolizzato principalmente per degradazione chimica ed enzimatica nel plasma, è altamente improbabile che la disfunzione epatica alteri l'esposizione sistemica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con BPCO con compromissione epatica. **Pazienti con danno renale.** Non sono state osservate differenze farmacocinetiche significative tra soggetti con funzione renale normale e soggetti con danno renale. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose e monitoraggio supplementare in pazienti con BPCO con danno renale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti in relazione a parametri cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca nel cane), tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e fertilità (lievi diminuzioni nel tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. La bassa tossicità osservata negli studi di tossicità preclinici è in parte dovuta al rapido metabolismo del bromuro di aclidinio nel plasma e alla mancanza di attività farmacologica significativa dei principali metaboliti. I margini di sicurezza per l'esposizione sistemica nell'uomo con una dose di 400 µg due volte al giorno rispetto ai livelli senza effetti avversi osservati in questi studi variavano tra 17 e 187 volte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 3 anni. Utilizzare entro 90 giorni dall'apertura del sacchetto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tenere l'inalatore Genuair all'interno del sacchetto fino all'inizio del periodo di somministrazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. L'inalatore è un dispositivo multicomponente realizzato in policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, poliossimetilene, poliestere-butilene-tereftalato, polipropilene, polistirene e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore verde. L'inalatore viene fornito all'interno di un sacchetto di plastica laminato, inserito in una scatola di cartone.

Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi unitarie.

Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi unitarie.

Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi unitarie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/778/001 - EU/1/12/778/002 - EU/1/12/778/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Prescrivibile SSN, Classe A

Prezzo al Pubblico: € 48,26*

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

* Prezzo al Pubblico € 50,80 temporaneamente ridotto a € 48,26 come da Determinazione AIFA del 1 dicembre 2014, G.U. n.° 281 del 3 dicembre 2014.



CHEST[™]

Annual Meeting

2015

Connecting a Global Community in Clinical Chest Medicine



October 24 - 28

Montréal is a lively city with multicultural influences that make the city tick. What better place for CHEST 2015, where we'll connect a global community in clinical chest medicine? As always, our program will deliver current pulmonary, critical care, and sleep medicine topics presented by world-renowned faculty in a variety of innovation instruction formats.

DON'T MISS CHEST 2015
chestmeeting.chestnet.org



OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

EDITOR IN CHIEF Richard S. Irwin, MD, Master FCCP, Worcester, MA

ASSISTANT EDITOR

Cynthia T. French, PhD, ANP-BC, FCCP, Worcester, MA

ASSOCIATE EDITORS

Peter J. Barnes, DM, Master FCCP,
London, England

Christopher E. Brightling, MBBS, PhD, FCCP,
Leicester, England

Bruce L. Davidson, MD, MPH, FCCP, Seattle, WA

David D. Gutterman, MD, FCCP, Milwaukee, WI

Jesse B. Hall, MD, FCCP, Chicago, IL

John E. Heffner, MD, FCCP, Portland, OR

Nicholas S. Hill, MD, FCCP, Boston, MA

Robert G. Johnson, MD, Master FCCP, Ocean
Springs, MS

Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, Philadelphia, PA

Reena Mehra, MD, FCCP, Cleveland, OH

Joel Moss, MD, PhD, FCCP, Bethesda, MD

Susan Murin, MD, FCCP, Davis, CA

Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP, Hamilton, ON,
Canada

Bruce K. Rubin, MD, Richmond, VA

Marvin I. Schwarz, MD, FCCP, Denver, CO

SECTION EDITORS

Ahead of the Curve

Joel Moss, MD, PhD, FCCP, Bethesda, MD

Chest Imaging and Pathology for Clinicians

Alain C. Borczuk, MD, New York, NY

David P. Naidich, MD, FCCP, New York, NY

Suhail Raoof, MD, FCCP, Brooklyn, NY

Contemporary Reviews in Critical Care Medicine

Curtis N. Sessler, MD, FCCP, Richmond, VA

Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, Iowa City, IA

Contemporary Reviews in Sleep Medicine

Reena Mehra, MD, FCCP, Cleveland, OH

Mihaela Teodorescu, MD, FCCP, Madison, WI

Guidelines and Consensus Statements

Ian T. Nathanson, MD, FCCP, Orlando, FL

Medical Ethics

Constantine A. Manthous, MD, FCCP, Niantic, CT

Pulmonary, Critical Care, and Sleep Pearls

Susan M. Harding, MD, FCCP, Birmingham, AL

John E. Heffner, MD, FCCP, Portland, OR

Robert M. Kotloff, MD, FCCP, Cleveland, OH

Steven A. Sahn, MD, FCCP, Charleston, SC

Recent Advances in Chest Medicine

Jesse B. Hall, MD, FCCP, Chicago, IL

Nicholas S. Hill, MD, FCCP, Boston, MA

Topics in Practice Management

Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, Philadelphia, PA

Translating Basic Research into Clinical Practice

Peter J. Barnes, DM, Master FCCP,

London, England

Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP,

Hamilton, ON, Canada

Ultrasound Corner

Seth J. Koenig, MD, FCCP, New Hyde Park, NY

Podcasts

D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, Chicago, IL

Pectoriloquy

Michael B. Zack, MD, FCCP, Medford, MA

Social Media

Christopher L. Carroll, MD, FCCP, Avon, CT

Deep Ramachandran, MBBS, Troy, MI

STAFF

Executive Vice President and CEO, CHEST

Paul A. Markowski, CAE

Publisher

Stephen J. Welch

Manager, CHEST Journal Operations

Jean Rice

Journal Operations Coordinator

Carla Miller

Manager, Subscriptions and Advertising

Patricia A. Micek, MBA

Senior Editorial Coordinator

Barbara J. Anderson

Senior Editorial Coordinator

Laura Lipsey

National Advertising Sales Representatives

American Medical Communications

630 Madison Avenue, 2nd Floor

Manalapan, NJ 07726

Lauren Provenzano 609/306-5776

lprovenzano@americanmedicalcomm.com

Derek Lundsten 973/713-2650

dlundsten@americanmedicalcomm.com

Michael J. O'Brien II 978/578-4514

mobrien@americanmedicalcomm.com

John T. Baltazar, MBA 917/488-1528

jbaltazar@americanmedicalcomm.com

INTERNATIONAL EDITION EDITORS AND COORDINATORS

China

NanShan Zhong, MD, FCCP, Guangzhou, China

India

Surinder K. Jindal, MD, FCCP, Chandigarh, India

Italy

Francesco de Blasio, MD, FCCP, Naples, Italy

Mexico

Jose F. Villegas, MD, FCCP, Monterrey, Mexico

Middle East

Hani Lababidi, MD, FCCP, Riyadh, Saudi Arabia

Spain

Josep Morera, MD, FCCP, Badalona, Spain

CHEST (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly by the American College of Chest Physicians, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026. The American College of Chest Physicians may be contacted by telephone: 224/521-9800; fax: 224/521-9801; e-mail: editor@chestnet.org or through the website home page: <http://journal.publications.chestnet.org>. Periodicals postage paid at Glenview, IL and additional mailing offices.

POSTMASTER: Send address changes to: CHEST Global Headquarters, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026

ANNUAL SUBSCRIPTION RATES (Rates effective January 1, 2015)

Personal: US Print & Online \$396; International Print & Online: \$444.

Institutional: Visit <http://journal.publications.chestnet.org> to view tiered institutional rates and description of institutional type. For more information, please contact **CHEST** by e-mail: subscriptions@chestnet.org

or call 800/343-2227 (United States) or 224/521-9800 (Canada/International).

SINGLE COPIES: (Rates effective January 1, 2015.) **CHEST:** Issues and Supplements \$30 each.

DISCLAIMER: The statements and opinions contained in the editorials and articles in this Journal are solely those of the authors thereof and not of the Journal's Editor in Chief, peer reviewers, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, or employees. The appearance of advertisements or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety are solely those of the advertisers. The Editor in Chief, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, and employees disclaim all responsibility for any statements, opinions, recommendations, injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in articles or advertisements contained in this Journal.

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, *Tampa, FL*
Raouf Amin, MD, *Cincinnati, OH*
Galit Aviram, MD, *Tel Aviv, Israel*
Chunxue Bai, MD, PhD, FCCP, *Shanghai, China*
LTC Daniel E. Banks, MC, USA, FCCP,
Fort Sam Houston, TX
David J. Barnes, MD, FCCP, *Newtown, NSW, Australia*
Robert P. Baughman, MD, FCCP, *Cincinnati, OH*
Michael H. Baumann, MD, MS, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Jeffrey M. Berman, MD, FCCP, *Boca Raton, FL*
Maria R. Bonsignore, MD, *Palermo, Italy*
Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*
Eduardo Bossoni, MD, PhD, FCCP, *Amalfi Coast, Italy*
Kevin K. Brown, MD, FCCP, *Denver, CO*
Lee K. Brown, MD, FCCP, *Albuquerque, NM*
Peter M. Calverley, MD, *Liverpool, United Kingdom*
Christopher L. Carroll, MD, FCCP, *Avon, CT*
Richard H. Casaburi, MD, M.Eng, PhD, FCCP,
Torrance, CA
Alfredo Chetta, MD, FCCP, *Parma, Italy*
Jason D. Christie, MD, MS, FCCP, *Philadelphia, PA*
Lisa C. Cicutto, PhD, RN, *Denver, CO*
Gene L. Colice, MD, FCCP, *Washington, DC*
Nancy A. Collop, MD, FCCP, *Atlanta, GA*
Gregory P. Cosgrove, MD, FCCP, *Denver, CO*
Harvey O. Coxson, PhD, *Vancouver, BC, Canada*
J. Randall Curtis, MD, MPH, FCCP, *Seattle, WA*
Malcolm M. DeCamp, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Frank C. Detterbeck, MD, FCCP, *New Haven, CT*
Luciano F. Drager, MD, PhD, *São Paulo, Brazil*
William F. Dunn, MD, FCCP, *Rochester, MN*
C. Gregory Elliott, MD, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Paul L. Enright, MD, *Tucson, AZ*
Armin Ernst, MD, FCCP, *Boston, MA*
Harold J. Farber, MD, MSPH, FCCP, *Houston, TX*
Antonio Foresi, MD, FCCP, *Sesto San Giovanni, Italy*
Apoor S. Gami, MD, *Elmhurst, IL*
Samuel Z. Goldhaber, MD, FCCP, *Boston, MA*
Roger S. Goldstein, MD, FCCP, *Toronto, ON, Canada*
Mardi Gombert-Maitland, MD, MSc, FCCP, *Chicago, IL*
James R. Gossage, MD, FCCP, *Augusta, GA*
Michael K. Gould, MD, MS, FCCP, *Pasadena, CA*
Alissa K. Greenberg, MD, *New York, NY*
Christian Guilleminault, MD, DM, DBiol, *Stanford, CA*
Ann C. Halbower, MD, *Aurora, CO*
Susan M. Harding, MD, FCCP, *Birmingham, AL*
Timothy W. Harrison, MD, *Nottingham, United Kingdom*

Paul M. Hassoun, MD, FCCP, *Baltimore, MD*
Stephen O. Heard, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Leslie A. Hoffman, PhD, RN, *Pittsburgh, PA*
D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, *Camden, NJ*
Katsuyuki Hotta, MD, PhD, *Okayama, Japan*
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP, *Rochester, MN*
James C. Hurley, MBBS, PhD, *Ballarat, VIC, Australia*
Paul W. Jones, MD, PhD, *London, United Kingdom*
Marc A. Judson, MD, FCCP, *Albany, NY*
Peter J. Kahrilas, MD, *Chicago, IL*
Eitan Kerem, MD, *Jerusalem, Israel*
Seth J. Koenig, MD, FCCP, *New Hyde Park, NY*
Hardy Kornfeld, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Robert M. Kotloff, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
John P. Kress, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Arnold S. Kristof, MDCM, *Montreal, QC, Canada*
Yves Lacasse, MD, MSc, *Quebec City, QC, Canada*
Teofilo L. Lee-Chiong, MD, FCCP, *Denver, CO*
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, *San Antonio, TX*
Stewart J. Levine, MD, FCCP, *Bethesda, MD*
Craig M. Lilly, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Theodore G. Liou, MD, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Gregory Y. H. Lip, MD, *Birmingham, United Kingdom*
Carlos M. Luna, MD, FCCP, *Buenos Aires, Argentina*
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP, *Durham, NC*
J. Mark Madison, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Donald A. Mahler, MD, FCCP, *Hanover, NH*
Atul Malhotra, MD, FCCP, *San Diego, CA*
Vincent C. Manganiello, MD, PhD, *Bethesda, MD*
David M. Mannino, MD, FCCP, *Lexington, KY*
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, *Niantic, CT*
Darcy D. Marciniuk, MD, FCCP, *Saskatoon, SK, Canada*
Vallerie V. McLaughlin, MD, FCCP, *Ann Arbor, MI*
Mark L. Metersky, MD, FCCP, *Farmington, CT*
Theo E. Meyer, MD, DPhil, *Worcester, MA*
Gaetane Michaud, MD, FCCP, *New Haven, CT*
Lawrence C. Mohr, MD, FCCP, *Charleston, SC*
Babak Mokhlesi, MD, MSc, FCCP, *Chicago, IL*
Paolo Montuschi, MD, *Rome, Italy*
COL Lisa K. Moores, MC, USA, FCCP, *Bethesda, MD*
Joseph G. Murphy, MD, FCCP, *Rochester, MN*
David P. Naidich, MD, FCCP, *New York, NY*
Ian T. Nathanson, MD, FCCP, *Orlando, FL*
Michael S. Niederman, MD, FCCP, *Mineola, NY*
Akio Niimi, MD, PhD, *Nagoya, Japan*

Imre Noth, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Denis E. O'Donnell, MD, FCCP, *Kingston, ON, Canada*
Harold I. Palevsky, MD, FCCP, *Philadelphia, PA*
Polly E. Parsons, MD, FCCP, *Burlington, VT*
Alan L. Plummer, MD, FCCP, *Atlanta, GA*
Naresh M. Punjabi, MD, PhD, FCCP, *Baltimore, MD*
Klaus F. Rabe, MD, PhD, *Grosshansdorf, Germany*
Deep Ramachandran, MBBS, *Troy, MI*
Suhail Raoof, MD, FCCP, *Brooklyn, NY*
Roberto Rodríguez-Roisin, MD, *Barcelona, Spain*
Jesse Roman, MD, *Louisville, KY*
Ivan O. Rosas, MD, FCCP, *Boston, MA*
Mark J. Rosen, MD, FCCP, *New Hyde Park, NY*
Jay H. Ryu, MD, FCCP, *Rochester, MN*
Steven A. Sahn, MD, FCCP, *Charleston, SC*
Catherine S. H. Sassoon, MD, FCCP, *Long Beach, CA*
Neil W. Schluger, MD, FCCP, *New York, NY*
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, *Iowa City, IA*
Arnold M. Schwartz, MD, PhD, FCCP, *Washington, DC*
Richard M. Schwartzstein, MD, FCCP, *Boston, MA*
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, *Richmond, VA*
Gerard A. Silvestri, MD, MS, FCCP, *Charleston, SC*
Don D. Sin, MD, FCCP, *Vancouver, BC, Canada*
Yoanna K. Skrobik, MD, FCCP, *Montreal, QC, Canada*
Virend K. Somers, MD, FCCP, *Rochester, MN*
Joan B. Soriano, MD, PhD, FCCP, *Palma de Mallorca, Spain*
Daiana Stolz, MD, MPH, *Basel, Switzerland*
David L. Streiner, PhD, CPsych, *Hamilton ON, Canada*
Mary E. Strek, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Harold M. Szerlip, MD, FCCP, *Dallas, TX*
Mihaela Teodorescu, MD, FCCP, *Madison, WI*
Dennis A. Tighe, MD, *Worcester, MA*
Antoni Torres, MD, FCCP, *Barcelona, Spain*
Mary C. Townsend, DrPH, *Pittsburgh, PA*
William D. Travis, MD, FCCP, *New York, NY*
Peter D. Wagner, MD, *La Jolla, CA*
Chen Wang, MD, PhD, FCCP, *Beijing, China*
Grant W. Waterer, MBBS, PhD, *Perth, WA, Australia*
Arthur P. Wheeler, MD, FCCP, *Nashville, TN*
Emiel F. M. Wouters, MD, FCCP
Maastricht, The Netherlands
Richard G. Wunderink, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Kwok Yung Yuen, MD, *Hong Kong, China*
Michael B. Zack, MD, FCCP, *Medford, MA*
Dani S. Zander, MD, FCCP, *Hershey, PA*
Marc Zelter, MD, PhD, *Paris, France*
Joseph B. Zwischenberger, MD, FCCP, *Lexington, KY*

Future CHEST Meetings

CHEST 2015	Montreal, QC, Canada - October 24-28, 2015
CHEST 2016	Los Angeles, CA - October 22-26, 2016
CHEST 2017	Toronto, ON, Canada - October 28-November 1, 2017



E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.

Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita. Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.

Astral™

www.resmed.com infoitaly@resmed.com



ResMed

COORDINATORE EDITORIALE Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

DIRETTORE RESPONSABILE Antonio Schiavulli

BOARD EDITORIALE

Filippo Andò
Clinica Malattie Respiratorie
Policlinico Universitario "G. Martino",
Messina
CHEST Delegato Nazionale

Caterina Bucca
Università degli Studi di Torino
S.C. Pneumologia, AO Città della Salute
e della Scienza, Torino
CHEST Delegato Nazionale

Mauro Carone
UOC Pneumologia e Pneumologia
Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri,
IRCCS, Istituto Scientifico, Cassano delle Murge
CHEST Delegato Nazionale

Nicola Dardes
Rome American Hospital, Roma
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Marinari
UOC di Pneumologia
PO SS Annunziata, Chieti
CHEST Delegato Nazionale

Dario Olivieri
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Parma
Master FCCP

Alberto Papi
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università di Ferrara
CHEST Delegato Nazionale

Girolamo Pelaia
Università Magna Græcia, Catanzaro
Campus Universitario "Salvatore Venuta",
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Picciolo
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina,
CHEST Delegato Nazionale

Mario Polverino
Polo Pneumologico Provinciale, ASL Salerno
CHEST Delegato Nazionale

Antonio Sacchetta
U.O. Medicina Ospedale di Conegliano
CHEST Delegato Nazionale

REDAZIONE SCIENTIFICA

Hanno collaborato alla traduzione degli articoli
presenti in questo numero:

Filippo Andò ^(p 18)
Clinica Malattie Respiratorie,
Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Michela Bellocchia ^(p 39)
Medico Specializzando in Malattie dell'Apparato
Respiratorio, S.C. Pneumologia,
AO Città della Salute e della Scienza,
Università degli Studi di Torino

Caterina Bucca ^(p 1)
S.C. Pneumologia, AO Città della Salute
e della Scienza, Università degli Studi di Torino

Marina De Martino ^(p 27)
Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Dirigente Medico presso il Reparto di Riabilitazione
Cardio-Respiratoria della Casa di Cura Clinic
Center, Napoli

Davide Lucente ^(p 12)
U.O.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università Magna Græcia di Catanzaro
Campus Universitario "Salvatore Venuta"

Stefano Picciolo ^(p 46)
U.O.C. Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera
Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Antonio Vendrame ^(p 3)
U.O. Medicina Ospedale di Conegliano,
Conegliano (TV)

CHEST EDIZIONE ITALIANA

Periodico trimestrale
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002

Redazione e Relazioni esterne
Sabrina Balestra

Grafica, impaginazione, stampa
Artestampa srl
Galliate Lombardo (VA)
www.arte-stampa.com

Pubblicità e Marketing
MIDIA srl

Edizione
Midia srl
Via Cesare Beccaria, 3
34133 Trieste
Tel. 040 3720456
Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

MIDIA
EDIZIONI

Questo periodico viene spedito
in abbonamento postale

Prezzo copia € 12,00
Abbonamento a 4 numeri € 48,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a Midia srl, Via Cesare Beccaria 3
34133 Trieste

Copyright © 2015
American College of Chest Physicians
Copyright © 2015 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in abbonamento postale.
L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre
pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996,
n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzo della rivista CHEST
Edizione Italiana e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno
archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini
scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della
rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.
Chest Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College
of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non
sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration,

né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accettati
dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità
per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva American
College of Chest Physicians da eventuali azioni da essi derivanti.

*The American College of Chest Physicians played no role in the translation of
these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible
for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.*
L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la
traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni
o refusi presenti nella traduzione degli articoli.

L'EDITORIA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE

Cultura e Comunicazione



MIDIA
EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

International Conference on Respiratory Pathophysiology, Sleep and Breathing

Rome, Italy - June 15-17, 2016

Rome Marriott Park Hotel

Chairs:

Francesco de Blasio, MD, FCCP - Naples, Italy

Antonio Foresi, MD, FCCP - Sesto San Giovanni (MI), Italy

Barbara A. Phillips, MD, FCCP - Lexington (KY), USA

CHEST™ Delegation - Italy

Organizing Secretariat and Provider:

 **Devital Service**
Gruppo De Vita

Piazza Wagner 5 - 20145 Milan

Tel. 0039 (0)2 43319223 - Fax 0039 (0)2 48513353





Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it



€ 65,00

Disponibile
 nelle migliori
 librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it



REMEO®

Residenza Socio-Sanitaria per Persone con Disabilità Respiratoria Complessa.

REMEO Lago Maggiore è una Struttura Accreditata con il Sistema Socio-Sanitario della Regione Lombardia.

La Residenza Socio-Sanitaria si occupa della presa in carico globale delle persone con gravi Disabilità Motorie e Respiratorie ad alto indice assistenziale.

Un Team multiprofessionale di medici, infermieri, terapisti della riabilitazione, operatori socio-sanitari e assistenti sociali, si occupa della pianificazione assistenziale individuale del Paziente e della creazione di un percorso volto al miglioramento delle condizioni di salute intese come benessere fisico, sociale e psicologico.

Linde: Living healthcare

REMEO Lago Maggiore

Residenza Sanitaria per Disabili, Via Sanfideg 1, angolo via Colombo, loc. Muceno 21010 Porto Valtravaglia (Va)
 Telefono +39.0332.549491, Fax +39.0332.547378, remeo.lagomaggiore@it.linde-gas.com, www.remeo.it

REMEO® è un marchio registrato The Linde Group.

Numero Verde

800 471 216



TOMORROW > TODAY

CHEST membership is more relevant to your practice than ever before.

A simplified structure provides a rich array of benefits and value in three member categories. This updated approach will help you:

> Collaborate More

CHEST membership is open to all members of the care team, including clinicians-in-training, reflecting increased focus of the collaborative team approach to CHEST medicine.

> Engage More

Choose your membership level based on the benefits you value and your preferred degree of engagement with CHEST.

> Achieve More

We've streamlined our online systems to make it easier for you to access the rich array of quality resources we offer.

> Learn More Today chestnet.org/join



BASIC

Annual Dues: \$295*

Benefits:

- Online access to the journal *CHEST*
- Discounts for courses and products
- Free access to clinical practice guidelines
- CHEST Career Connection access
- Opportunity to join CHEST NetWorks
- Access to the e-Community portal

ENHANCED

Annual Dues: \$395*

Benefits:

All the benefits of BASIC membership, PLUS:

- Print access to the journal *CHEST*
- Opportunity to become/remain an FCCP
- Leadership opportunities
- Invitation to networking events

PREMIUM

Annual Dues: \$495*

Benefits:

All the benefits of ENHANCED membership, PLUS:

- Enhanced discounts
- Advance access to course registration
- Advance access to hotel reservations
- Invitation to VIP events

*Discounts will be available for clinicians in training, nonphysician/nondoctoral clinicians, retired clinicians, and physicians outside the United States or Canada.



**Da oggi la fisioterapia respiratoria
ha un nuovo alleato: Flaem ProLine®.
Solo per professionisti.**



Vibroflow®

Unico dispositivo poli-funzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di disostruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

NeoSpire®

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

AspiraGo³⁰®

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

AirPro3000^{Plus}®

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

FLAEM NUOVA S.p.A

25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY)
Phone (+39) 030 9910168

CONTATTI

Luigi Carani
Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group
luigi.carani@flaemnuova.it
www.fluem.it





EDITORIAL

- 1 Il rimodellamento bronchiale nell'asma non è solo una questione di infiammazione

Caterina Bucca

>> *Vedi articolo, pagina 39*

COMMENTARY

- 3 Pressioni arteriose polmonari sistolica e media. Sono interscambiabili nei pazienti con ipertensione polmonare?

Denis Chemla; Marc Humbert; Olivier Sitbon; David Montani; Philippe Hervé

ORIGINAL RESEARCH

12 ASTHMA

Effetti in acuto dei corticosteroidi inalatori sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo nei pazienti con asma moderatamente severo

Eliana S. Mendes; Lilian Cadet; Johana Arana; Adam Wanner

18 COPD

Le riacutizzazioni ospedalizzate della BPCO. Fattori di rischio e risultati nella coorte ECLIPSE

Hana Müllerova; Diego J. Maselli; Nicholas Locantore; Jørgen Vestbo; John R. Hurst; Jadwiga A. Wedzicha; Per Bakke; Alvar Agustí; Antonio Anzueto

- 27 L'endurance del quadricipite è ridotta nella BPCO? Una revisione sistematica

Rachael A. Evans; Eric Kaplovitch; Marla K. Beauchamp; Thomas E. Dolmage; Roger S. Goldstein; Clare L. Gillies; Dina Brooks; Sunita Mathur

TRANSLATING BASIC RESEARCH INTO CLINICAL PRACTICE

- 39 Broncocostrizione e biologia delle vie aeree. Impatto potenziale ed opportunità terapeutiche

Reinoud Gosens; Chris Grainge

>> *Vedi editoriale, pagina 1*

PULMONARY, CRITICAL CARE, AND SLEEP PEARLS

- 46 Un neonato di 3 mesi con eventi ricorrenti apparentemente pericolosi per la vita in un seggiolino per auto

Lourdes M. DelRosso

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI

50 PULMONARY PROCEDURES

La toracosopia medica eco-guidata in assenza di versamento pleurico

Giampietro Marchetti; Alberto Valsecchi; Davide Indelicati; Sabrina Arondi; Marco Trigiani; Valentina Pinelli



REVINTY[®] ELLIPTA[®]

92/22

fluticasone furoato/vilanterolo

92 microgrammi/22 microgrammi

polvere per inalazione, pre-dosata



REVINTY[®] ELLIPTA[®]

184/22

fluticasone furoato/vilanterolo

184 microgrammi/22 microgrammi

polvere per inalazione, pre-dosata

REVI 15 25 - Dep. in AIFA in data 05/05/2015



Il rimodellamento bronchiale nell'asma non è solo una questione di infiammazione

Caterina Bucca, MD, FCCP
Torino

L'asma è una malattia ostruttiva delle vie aeree con patogenesi multifattoriale, le cui caratteristiche derivano da una complessa interazione fra fattori individuali (genetici, di genere, comorbidità) e fattori di rischio ambientali. L'eterogeneità della malattia rende difficile la sua stessa definizione e l'identificazione di un marker biologico che accomuni tutte le sue manifestazioni. Sebbene l'infiammazione cronica della parete bronchiale sia considerata il meccanismo principale alla base dell'asma, la scarsa correlazione fra componente immunologica e quadro clinico dell'asma suggerisce la partecipazione di cellule non infiammatorie, quali quelle strutturali delle vie aeree, nella patogenesi della malattia.

Per queste considerazioni, nella definizione di asma proposta nell'ultima edizione della Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA),¹ l'infiammazione è inserita come condizione frequente ma non indispensabile. La nuova definizione recita:

“L'asma è una malattia eterogenea, solitamente caratterizzata da infiammazione delle vie aeree. Essa è definita da una storia di sintomi respiratori, quali respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, che variano nel tempo e in intensità, associati a limitazione variabile del flusso espiratorio”.

Qual è il ruolo delle cellule strutturali delle vie aeree, ovvero delle cellule epiteliali e muscolari e dei fibroblasti, nell'asma? Queste cellule sono fisiologicamente esposte alla trazione meccanica esercitata dagli atti respiratori² e la dinamica respiratoria può causare alterazioni meccaniche che modificano le proprietà fisiche delle cellule e dei tessuti. La trasformazione delle forze

meccaniche in alterazione delle funzioni cellulari viene definita “meccanotrasduzione”. Questo fenomeno è ben noto nel processo di guarigione delle ferite, dove lo stress meccanico si traduce in alterata funzione dei fibroblasti e dei miofibroblasti.³

La meccanotrasduzione, in condizioni normali, è finalizzata ad apportare alterazioni della parete delle vie aeree atte a mantenere un microambiente meccanico ottimale. Al contrario, nell'asma la meccanotrasduzione produrrebbe modificazioni strutturali tali da produrre ostruzione delle vie aeree scarsamente responsiva alla terapia, in altri termini il rimodellamento bronchiale.

La review di Gosens e Grainge⁴, pubblicata su questo numero di *CHEST* (vedi pagina 39), prende in esame le recenti osservazioni in vitro e in vivo su animali e sull'uomo che dimostrano come lo stress meccanico e la broncocostrizione influenzino la biologia delle vie aeree, conducendo allo sviluppo del rimodellamento bronchiale. Lo stress meccanico, quale quello generato dalla broncocostrizione o, all'opposto, dalla ventilazione meccanica, può indurre la liberazione di citochine, chemochine e mediatori lipidici dalle cellule epiteliali.⁵ Tra questi prodotti, vi è la TGF- β 2, molecola fondamentale nella patogenesi del rimodellamento bronchiale. Inoltre, la compressione epiteliale può trasmettere contemporaneamente un segnale a cellule non sottoposte direttamente allo stress meccanico, quali i fibroblasti, attivandone la produzione di matrice extracellulare.

Oltre alle cellule epiteliali, anche le cellule muscolari lisce (ASM) partecipano al processo di meccanotrasduzione,⁶ attraverso l'attivazione di TGF- β , che a sua volta induce l'attivazione dei fattori di trascrizione, e dei recettori muscarinici. È noto che i recettori muscarinici dell'acetilcolina mediano la neurotrasmissione chimica dei neuroni e delle fibre del muscolo liscio, provocando broncocostrizione. Ciò che è meno noto e che è stato recentemente osservato,⁷ è che l'acetilcolina non è unicamente liberata dalle terminazioni nervose parasimpatiche, ma è prodotta da molti tipi di cellule, incluse le cellule dell'epitelio bronchiale e le ASM. L'acetilcolina liberata attraverso il sistema non neuronale sarebbe implicata nella patogenesi del rimodellamento delle vie aeree attraverso un meccanismo autocrino o paracrino.

S.C. Pneumologia, AO Città della Salute e della Scienza, Università degli Studi di Torino; e-mail: caterina.bucca@unito.it.

Queste osservazioni aprono nuove vie all'interpretazione dell'ostruzione delle vie aeree nell'asma e suggeriscono nuove prospettive terapeutiche. Infatti, il rimodellamento delle vie aeree non è solo la conseguenza dell'infiammazione cronica ma è anche il prodotto della meccanotrasduzione dello stimolo broncocostrittore. Questo rende conto della resistenza ai glucocorticoidi talvolta osservata in pazienti con asma grave. Infatti, i glucocorticoidi curano solo la componente infiammatoria della malattia, ma non sono attivi sulla componente del rimodellamento dovuta al danno epiteliale e alla fibrosi da stress della parete, e possono danneggiare le cellule epiteliali e favorire l'apoptosi. È pertanto necessario sviluppare terapie in grado di offrire protezione alle cellule epiteliali e alle ASM, opponendosi al processo di rimodellamento. Tra i farmaci attualmente a disposizione, i broncodilatatori a lunga durata d'azione possono offrire una protezione allo stress meccanico indotto dalla broncocostrizione. Come sottolineato da Gosens e Grainge,⁴ è stato dimostrato che la prevenzione della broncocostrizione da metacolina mediante il β_2 -agonista salbutamolo inibisce l'attivazione epiteliale. Inoltre, osservazioni sperimentali dimostrano l'efficacia dell'antimuscarinico tiotropio nell'inibire il deposito di matrice extracellulare.¹⁰ Gosens e Grainge⁴ suggeriscono che l'inibizione selettiva dei recettori M3 o la vagotomia o la denervazione delle vie aeree potrebbero prevenire sia l'infiammazione che il rimodellamento delle vie aeree.

Altri approcci terapeutici emergenti finalizzati a modulare il rimodellamento delle vie aeree, prevenendo il danno epiteliale, sono in fase di studio sia nell'asma che in altre malattie causate da rimodellamento, quali la fibrosi polmonare.¹¹ Tra questi, vi è il fattore estratto dal trifoglio, appartenente al gruppo di proteine di riparazione epiteliale, la relaxina con proprietà anti-apoptotica e anti-fibrotica, gli inibitori dell'istone

deacetilasi che riducono il deposito di matrice extracellulare, le cellule staminali, gli anticorpi anti TGF- β 1 e gli inibitori della galectina-3.

In conclusione, l'approccio innovativo alla broncocostrizione dell'asma potrà apportare cambiamenti fondamentali nella gestione clinica della malattia. Allo stato attuale emerge l'importanza della monitoraggio e del controllo farmacologico della broncocostrizione nell'asma, considerato il suo potenziale ruolo nell'evoluzione della malattia.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.org.
2. Treppe X, Deng L, An SS, Navajas D, Tschumperlin DJ, et al. Universal physical responses to stretch in the living cell. *Nature*. 2007;447:592-595.
3. Grainge CL et al. (2011) Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*;364,2006-2015.
4. Gosens R and Grainge C. Bronchoconstriction and Airway Biology. Potential Impact and Therapeutic Opportunities. *Chest*. 2015;147(3):798-803.
5. Choe MM, Sporn PHS, Swartz MA. Extracellular matrix remodeling by dynamic strain in a three-dimensional tissue-engineered human airway wall model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(3):306-313.
6. Huang X, Yang N, Fiore VF, Barker TH, Sun Y, Morris SW, et al. Matrix stiffness-induced myofibroblast differentiation is mediated by intrinsic mechanotransduction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47:340-348.
7. Kistemaker LEM and Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36:164-171.
8. Wessler I and Kirkpatrick CJ (2008). Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*. 154:1558-1571.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904-912.
10. Ohta S. et al. (2010). Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 40:1266-1275.
11. Royce SG, Moodley Y, Samuel SC. Novel therapeutic strategies for lung disorders associated with airway remodelling and fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 141(2014):250-260.

Pressioni arteriose polmonari sistolica e media

Sono interscambiabili nei pazienti con ipertensione polmonare?

Denis Chemla, MD; Marc Humbert, MD; Olivier Sitbon, MD; David Montani, MD; Philippe Hervé, MD

L'ipertensione polmonare (PH) è una complicanza comune di numerose patologie, incluse le patologie del cuore sinistro e le patologie croniche polmonari e/o ipossiemiche, laddove la PH si associa ad una limitazione nella capacità di esercizio fisico e ad una prognosi peggiore. Altre forme di PH includono l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH) e la PH con meccanismi multifattoriali non chiariti. Nell'ultimo decennio, è stato dimostrato che la pressione arteriosa polmonare sistolica (sPAP) può aiutare a stimare la pressione arteriosa polmonare media (mPAP) negli adulti con un'alta accuratezza ed una precisione ragionevolmente buona ($mPAP = 0,61 \text{ sPAP} + 2 \text{ mmHg}$). Questa forte relazione lineare tra sPAP e mPAP era inattesa secondo un punto di vista fisiologico classico. Risultati coerenti sono stati ottenuti da gruppi indipendenti utilizzando sia cateteri con micromanometri ad alta precisione sia cateteri riempiti di liquido per la misurazione della pressione arteriosa. Nel complesso, la forte correlazione tra sPAP e mPAP è stata documentata rispetto ad un'ampia gamma di valori di PAP, frequenza cardiaca, gittata cardiaca, pressione di incuneamento e cause di PH, durante i cambi posturali e l'attività fisica, ed indipendentemente da sesso, età ed indice di massa corporea (BMI) dei pazienti. Una revisione dei dati disponibili ottenuti con metodiche invasive conferma che i pazienti con CTEPH e PAH idiopatica, raggruppati secondo la loro mPAP, presentano sPAP sostanzialmente simili. La ridondanza della pressione potrebbe essere spiegata dalla dipendenza della compliance dell'arteria polmonare dalla mPAP. Il limite di 25 mmHg utilizzato per definire accuratamente la PH corrisponde ad una sPAP di 38 mmHg. Sebbene i limiti della stima ecocardiografica della sPAP siano ampiamente documentati, i risultati degli studi condotti con metodiche invasive possono fornire un valore di mPAP derivato da sPAP basato sulle evidenze, potenzialmente utile nell'approccio ecocardiografico multiparametrico attualmente utilizzato per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti con PH.

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:3-11

ABBREVIAZIONI: CTEPH = ipertensione polmonare cronica tromboembolica; dPAP = pressione arteriosa polmonare diastolica; iPAH = ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; mPAP = pressione arteriosa polmonare media; PA = arteria polmonare; PAH = ipertensione arteriosa polmonare; PAP = pressione arteriosa polmonare; Pej = pressione arteriosa polmonare media di gittata; PH = ipertensione polmonare; Pnotch = pressione arteriosa polmonare all'incisura dicrota; sPAP = pressione arteriosa polmonare sistolica.

Manoscritto ricevuto il 7 luglio 2014; revisione accettata il 7 ottobre 2014.

AFFILIAZIONI: Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre; AP-HP, Services des Explorations Fonctionnelles et de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre; and Inserm UMR_S999, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France.

CORRISPONDENZA: Denis Chemla, MD, Service des Explorations Fonctionnelles, Broca 7, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94 275 Le Kremlin Bicêtre, France; e-mail: denis.chemla@bct.aphp.fr

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-1755. CHEST 2015; 147(4):943-950

L'ipertensione polmonare (PH) è definita come una pressione media in arteria polmonare (mPAP) ≥ 25 mmHg al cateterismo cardiaco destro. Negli adulti, la PH è una complicanza comune di numerose patologie, incluse l'insufficienza cardiaca sinistra e le patologie polmonari croniche e/o ipossiemiche, quando la PH è associata ad una limitazione nella capacità di esercizio fisico e ad una prognosi peggiore.^{1,2} Altre forme di PH includono l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), l'IP cronica tromboembolica (CTEPH) e la PH con meccanismi multifattoriali non chiariti.³ C'è quindi la necessità urgente di poter effettuare diagnosi non invasive di PH nella maggioranza dei pazienti. A riguardo sono particolarmente graditi gli editoriali di Rudski⁴ e Rich⁵ pubblicati su *CHEST* come punto e contrapunto sull'argomento. Sia Rudski⁴ che Rich⁵ meritano complimenti per aver elegantemente aderito al gioco delle parti che è stato loro attribuito. Sebbene un approccio ecocardiografico multiparametrico sia stato giustamente sostenuto da numerosi autori per confermare o escludere la diagnosi di PH,⁴⁻⁸ la stima accurata della pressione arteriosa polmonare sistolica (sPAP) rimane al centro del dibattito.^{4,5}

La sPAP è attualmente stimata a partire sia dalla velocità massima del rigurgito tricuspide al Doppler continuo che dalla pressione atriale destra stimata, assumendo che la sPAP e la pressione sistolica di picco del ventricolo destro siano equivalenti. Poiché la PH è definita utilizzando la mPAP, Rudski⁴ ha discusso il corrispondente limite di sPAP. Questo risulta essere un compito difficile. Inizialmente è stato indicato che, se la mPAP è i due terzi della pressione sistolica più un terzo della pressione diastolica, e se si assume una mPAP di 25 mmHg ed una pressione arteriosa polmonare diastolica di 15 mmHg, questo corrisponderebbe ad una sPAP di circa 45 mmHg.⁴ È stato riconosciuto che molti autori utilizzano il limite superiore precedentemente proposto di sPAP normale > 30 a 40 mmHg.⁹ Sono stati anche citati due documenti di consensus, indicanti che "in assenza di altre eziologie potenziali di PH, come l'insufficienza cardiaca sinistra o una patologia polmonare avanzata, una pressione sistolica stimata del ventricolo destro maggiore di 40 mm Hg necessita generalmente di ulteriori accertamenti nei pazienti con dispnea non altrimenti giustificata"⁶ e che "se la sPAP stimata è > 35 a 40 mmHg, uno studio maggiormente approfondito dovrebbe essere effettuato per determinare se è presente PH, tenendo conto delle altre informazioni cliniche."⁷

I valori soglia applicati a grandi popolazioni devono essere basati sull'evidenza. A riguardo, questo commento ha due scopi: (1) di ricapitolare le principali recenti scoperte a favore della forte correlazione tra mPAP e sPAP, che forniscono una stima essenzialmente ridondante della circolazione polmonare, e (2) discutere le potenziali implicazioni sulla fisiopatologia e diagnosi di PH.

MPAP e sPAP sono fortemente correlate nella maggior parte delle forme di PH

Nel 2004, il nostro gruppo ha dimostrato che mPAP e sPAP sono collegate da una relazione lineare forte nei pazienti adulti, studiati in maniera prospettica con un catetere fornito di un micromanometro ad alta precisione in arteria polmonare (PA),¹⁰ secondo la seguente equazione:

$$\text{mPAP} = 0,61 \text{ sPAP} + 2 \text{ mmHg}$$

I risultati sono stati ottenuti in 31 soggetti, ovvero nove soggetti di controllo, nove soggetti affetti da PAH, sette soggetti affetti da CTEPH e sei soggetti affetti da PH postcapillare. Questa osservazione è stata ulteriormente confermata utilizzando cateterismi dell'arteria polmonare sia dotati di micromanometri all'estremità¹¹⁻¹³ che riempiti di liquido^{14,15} (Tabella 1).

Una relazione lineare forte tra mPAP e sPAP è stata documentata da Syeed e coll.¹¹ in 65 soggetti (di cui 47 con PH di varia eziologia) che sono stati studiati retrospettivamente con catetere dotati di micromanometri all'estremità. Un alto grado di accuratezza è stato mantenuto seguendo i cambiamenti posturali e l'attività fisica.¹¹ Un'analisi retrospettiva di tutti gli studi che hanno documentato la pressione arteriosa polmonare (PAP) utilizzando misurazioni ottenute con cateteri in arteria polmonare dotati di micromanometri ha coinvolto un totale di 166 pazienti, di cui il 58% aveva una PH, causata da diverse patologie. Quest'analisi ha confermato un'elevata accuratezza (errore medio 0 mmHg) ed una precisione ragionevolmente buona (SD dell'errore 3 mmHg) della nostra stima empirica della mPAP, con la sPAP che spiega il 98% della varianza della mPAP.¹² La relazione lineare forte tra mPAP e sPAP è stata documentata anche in pazienti con PH precapillare durante esercizio da moderato ad intenso pedalando supini.¹³

Due studi su larga scala hanno utilizzato cateteri riempiti di fluido in PA documentando la relazione empirica tra mPAP e sPAP in pazienti con insufficienza cardiaca

TABELLA 1] Formule empiriche per descrivere la relazione lineare tra mPAP e sPAP

Formula per mPAP	N.	r ²	Errore medio ± SD, mmHg	Sesso (M/F)	Età, a.	PH7/no PH	Diagnosi	Intervallo mPAP, mmHg	Bibliografia
Cateterismo cardiaco destro ad alta precisione									
0,61 sPAP + 2 mmHg	31			23/8	NA	22/9		10-78	10
Campione test	16	0,98	...				5C, 4PAH, 3 PH-HD, 4CTEPH,		
Campione di validazione	15	...	0 ± 2				4C, 5PAH, 3 PH-HD, 3CTEPH,		
0,65 sPAP + 0,55 mmHg	65		28/37	59 ± 13	47/18		12C, 29 PAH, 4 PH-HD, 13 PH-LD/H, 7 CTEPH	10-82	11
Campione test	65	0,98	...						
Sottogruppo di validazione con condizioni emodinamiche alterate	51	...	0,5 ± 3,4						
0,61 sPAP + 2 mmHg	166	0,98	0,0 ± 3,2	82/84	49 ± 16	96/70	44C, 54 PAH, 41 PH-HD, 13 PH-LD/H, 14 CTEPH	9-82	12
Cateterismo cardiaco destro tradizionale									
0,61 sPAP + 1,95 mmHg	307			168/139	58 ± 15	NA	NA (principalmente HD)		14
Campione test	198	0,90	...					10-80 ^a	
Campione di validazione	109	...	1,2 ± 2,9					...	
0,615 sPAP + 3 mmHg	463	0,86	...	340/123	NA	337/126	126 HPREF-no PH, 337 HPREF con PH	10-75 ^a	15

C = soggetti di controllo; CTEPH = ipertensione polmonare cronica tromboembolica (gruppo 4); F = femmina; HPREF = insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione d'iezione del ventricolo sinistro;

M = maschio; mPAP = pressione arteriosa polmonare media; NA = non indicato o impossibile da estrapolare dai dati del sottogruppo; No PH = ipertensione arteriosa polmonare media < 25 mmHg;

PA = arteria polmonare; PAH = ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1); PH = ipertensione polmonare (es., mPAP ≥ 25 mmHg); PH-HD = ipertensione polmonare in cardiopatia (gruppo 2);

PH-LD/H = ipertensione polmonare secondaria a patologia polmonare/ipossiemia (gruppo 3); sPAP = pressione arteriosa polmonare sistolica.

^aIndica un valore stimato dai dati corrispondenti nell'articolo.

sinistra.^{14,15} L'equazione corrispondente era identica¹⁴ o notevolmente simile¹⁵ alla nostra¹⁰ (Tabella 1), sebbene sia noto come distorsioni del segnale siano inevitabili utilizzando cateteri convenzionali per l'analisi della pressione pulsatoria. Nel complesso, la forte relazione tra mPAP e sPAP è stata documentata in un'ampia gamma di valori di mPAP, PAP diastolica (dPAP), frequenza cardiaca, gittata cardiaca, pressione di incuneamento in arteria polmonare e cause di PH, indipendentemente da sesso, età e BMI del paziente.¹⁰⁻¹⁵

Quindi, nel tentativo di prevedere la mPAP, una pressione è sufficiente, in particolare la sPAP (modello a singola pressione). Dunque non è necessario conoscere il valore di dPAP ed applicare la classica regola generale (due terzi dPAP + un terzo sPAP) o, come proposto, la media geometrica di sPAP e dPAP¹² (modelli a due pressioni). Da un punto di vista fisiologico classico, questa relazione tra le componenti stazionaria e pulsatoria della pressione in arteria polmonare era inaspettata, e questo rapporto è meno marcato rispetto alla controparte sistemica.¹⁰ La forte relazione lineare tra mPAP e sPAP potrebbe essere vista come una nuova proprietà della circolazione polmonare. Prima di discutere le implicazioni cliniche e fisiopatologiche, è necessario individuare alcune popolazioni speciali di pazienti.

mPAP e sPAP nella CTEPH

Uno studio con catetere convenzionale ha suggerito come la nostra equazione empirica si possa applicare nella CTEPH distale (non operabile), mentre debba essere adattata nella CTEPH prossimale (operabile) data la sPAP più elevata rispetto alla predetta per una data mPAP.¹⁶ Tuttavia, la revisione degli unici due studi precedenti che hanno documentato valori di PAP individuali con cateteri dotati di micromanometro nella CTEPH^{10,11} non confermano questa nuova proposta.¹⁷ Inoltre, se si applica la nostra equazione al più grande database emodinamico di 1000 pazienti con CTEPH candidati a endoarterectomia polmonare,¹⁸ la cui mPAP è $46,1 \pm 11,4$ mmHg e la cui sPAP è $75,7 \pm 18,8$ mmHg, la mPAP è predetta accuratamente dall'equazione empirica (48,2 mmHg), con un errore medio di 2,1 mmHg (4,5%), che sembra essere clinicamente accettabile. La formula alternativa proposta¹⁶ si è dimostrata meno precisa (errore medio di 3,8 mmHg, 8,2%). Sebbene non possa essere esclusa la possibilità che alcuni pazienti, con una riflessione d'onda particolarmente aumentata, possano deviare significativamente dal nostro

TABELLA 2] Dati emodinamici da studi con cateterismo destro tradizionale o con cateteri ad alta precisione in CTEPH e iPAH

Dati	CTEPH	PAH	Valore p
Cateterismo destro tradizionale			
Tanabe e coll. ²³ /2001			
N.	32	18	...
sPAP	83 ± 17	88 ± 20	NS
mPAP	46 ± 9	54 ± 13	NS
Ghio e coll. ²⁴ /2002			
N.	11	31	...
sPAP	$76,4 \pm 26,2$	$83,4 \pm 22,1$	NS
mPAP	$44,8 \pm 15,3$	$52,4 \pm 15,8$	NS
Palecek e coll. ²⁵ /2011			
N.	52	43	...
sPAP	89 ± 19	82 ± 22	NS
mPAP	55 ± 11	55 ± 15	NS
MacKenzie Ross e coll. ¹⁶ /2013			
N.	53	59	...
sPAP	$85,2 \pm 19,0$	$81,8 \pm 21,0$	NS
mPAP	$48,8 \pm 10,6$	$49,9 \pm 13,6$	NS
Cateterismo con cateteri ad alta precisione			
Chemla e coll. ¹⁰ /2004			
N.	7	9	...
sPAP	94 ± 16	90 ± 15	NS
mPAP	59 ± 10	59 ± 9	NS
Syed e coll. ¹¹ /2008			
N.	6	9	...
sPAP	83 ± 9	93 ± 27	NS
mPAP	55 ± 6	62 ± 15	NS
Tutti i dati			
N.	13	18	...
sPAP	89 ± 14	92 ± 21	NS
mPAP	57 ± 9	60 ± 12	NS

I dati ottenuti con cateteri tradizionali e le statistiche sono come pubblicate. I dati ottenuti con cateteri ad alta precisione e le relative statistiche sono state calcolate in base ai singoli valori di PAP pubblicati, e solo i pazienti con mPAP ≥ 25 mmHg sono stati inclusi nell'analisi. Le PAP sono espresse come media $\pm$ SD. iPAH = ipertensione polmonare arteriosa idiopatica; NS = non significativo. Vedi legenda della Tabella 1 per le altre abbreviazioni.

modello, specialmente con l'utilizzo di cateteri riempiti di fluido,¹⁷ si può concludere dalle argomentazioni soprantanti che l'equazione empirica si adatti ragione-

volmente bene alla CTEPH. Una conclusione simile è stata raggiunta da Syeed e coll.,¹¹ che hanno comparato la relazione tra sPAP e mPAP tra pazienti con e senza CTEPH ed hanno concluso che “è chiaro che c'è poca differenza in termini qualitativi.”

Applicare la stessa formula empirica a tutte le forme di PH, inclusa la CTEPH, può sembrare in disaccordo con la nozione ampiamente condivisa che la pressione arteriosa polmonare differenziale^{19,20} e la riflessione d'onda^{21,22} sono incrementate nella CTEPH, specialmente rispetto a pazienti con PAH idiopatica (iPAH). Poiché la pulsatilità della pressione in arteria polmonare aumenta necessariamente con la mPAP a causa del decremento pressione-dipendente della compliance dell'arteria polmonare, la sPAP deve essere confrontata in gruppi di pazienti con valori di mPAP simili. Ciò ostacola l'analisi razionale di precedenti studi emodinamici con differenze marcate di mPAP tra gruppi di pazienti.^{19,20} Per quanto a nostra conoscenza, quattro studi effettuati con cateteri tradizionali su pazienti con CTEPH e iPAH permettono di comparare i valori di sPAP a livelli simili di mPAP.^{16,23-25} I quattro studi hanno documentato simili livelli di sPAP nei due gruppi (Tabella 2). La stessa conclusione è confermata dalla nostra rianalisi degli unici due studi disponibili con cateteri dotati di micromanometri (Tabella 2). Quindi, al contrario di quello che si crede comunemente, si può concludere che pazienti con CTEPH e iPAH accoppiati per mPAP presentano sostanzialmente la stessa sPAP.

Quando osservata, una pressione pulsatoria più elevata nella CTEPH potrebbe essere spiegata principalmente da una più bassa dPAP, un'ipotesi che richiederà ulteriori studi di conferma.

mPAP e sPAP nell'embolia polmonare acuta

Nei pazienti con embolia polmonare acuta, la PH è spesso associata con una “ventricularizzazione” della curva di PAP (es. una dPAP sproporzionatamente bassa), specialmente nei casi di embolismo polmonare prossimale massivo.^{26,27} Ciò si osserva anche nei pazienti con insufficienza della valvola polmonare. È stato suggerito che differenze nei livelli di dPAP possano impattare sull'accuratezza della nostra formula empirica, specialmente quando le condizioni del flusso sanguigno polmonare variano.²⁸ Tuttavia, rianalizzando il database emodinamico dei valori individuali di sPAP e mPAP dei pazienti con embolia polmonare acuta massiva pubblicati nel fondamentale articolo di

Miller e Sutton,²⁹ l'errore medio tra la mPAP predetta dalla sPAP ($25,4 \pm 4,3$ mmHg) e la mPAP misurata ($26,6 \pm 4,7$ mmHg) era di $-1,2 \pm 2,7$ mmHg. Ciò suggerisce una stima accurata della sPAP nei pazienti con embolia polmonare acuta, un punto che necessita di essere confermato da ulteriori studi.

mPAP e sPAP nei soggetti giovani

La forte relazione lineare tra sPAP e mPAP è stata confermata nei soggetti giovani con patologie cardiache congenite utilizzando cateteri riempiti di fluido.^{30,31} Sebbene la formula empirica fosse corretta (errore medio = 0 mmHg), la sua bassa precisione (SD dell'errore = 6 mmHg) suggerisce l'utilizzo di formule empiriche basate su sPAP e dPAP (modello a due pressioni) nei bambini con difetti cardiaci congeniti.³¹

Implicazioni per la stima non-invasiva della mPAP

Complessivamente, cosa si può dedurre da queste osservazioni? Per citare lo scienziato e filosofo francese Blaise Pascal (1623-1662): “Quando non sappiamo la verità rispetto a qualcosa, è vantaggioso che possa esistere un errore comune che influenza il pensiero di un uomo.”

Fino ad ora, in studi Doppler, la soglia di sPAP utilizzata come stima di una mPAP di 25 mmHg è variabile, come discusso nell'introduzione. Poiché il valore soglia applicato a popolazioni ampie deve essere basato sull'evidenza, dovrebbero essere utili i risultati degli studi invasivi effettuati nell'ultimo decennio. Utilizzando la nostra equazione empirica,¹⁰ così come l'equazione leggermente modificata proposta da Syeed e coll.¹¹, una mPAP di 25 mmHg corrisponde ad una sPAP di 38 mmHg con un errore medio di 0 mmHg, come discusso in precedenza.^{10,32}

I nostri risultati devono essere utilizzati con prudenza per confermare od escludere una diagnosi di PH con l'ecocardiografia Doppler, così come non è certamente applicabile una soglia fissa di sPAP con risposta sì oppure no.^{4,5} Va oltre lo scopo di questo articolo commentare gli altri aspetti del calcolo Doppler della sPAP, dei vantaggi e degli inconvenienti.^{4,5} L'accuratezza della stima di mPAP derivata da sPAP dipenderà matematicamente dall'accuratezza della stima della sPAP, e a tal proposito confermiamo le osservazioni fatte da Rudski⁴ e Rich⁵ rispetto ai limiti ed alle

incertezze ampiamente documentati delle stime ecocardiografiche della sPAP. È da preferire un approccio ecocardiografico multiparametrico,⁴⁻⁸ che includa le stime di sPAP/mPAP, l'analisi dello spessore della parete del VD, delle dimensioni cavitari e della modifica frazionale dell'area, dell'escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspidale (TAPSE), della curvatura del setto interventricolare e della velocità media e del tempo di accelerazione del flusso in arteria polmonare, tra gli altri.

Infine, la misurazione apparentemente ridondante di sPAP e mPAP si è dimostrata utile per un controllo incrociato del database Doppler della pressione arteriosa polmonare e per migliorare la stima delle resistenze vascolari polmonari negli adulti.^{33,34} La mPAP è stata stimata, sia a riposo che sotto sforzo, dalla sPAP ottenuta mediante Doppler.³⁵

Ipotesi fisiopatologiche

La mPAP riflette la componente stazionaria del circuito e lo stato funzionale della vascolarizzazione polmonare distale (resistiva).³⁶⁻³⁸ Dall'altro lato, per una data mPAP, la sPAP si collega alla componente pulsatoria del circuito, che include le caratteristiche dell'eiezione ventricolare destra e le caratteristiche (elastiche) delle arterie polmonari prossimali ed i riflessi d'onda.^{21,38,39} Pertanto, il fatto che mPAP e sPAP possano essere utilizzate indifferentemente per studiare la circolazione polmonare non è intuitivo. Da un punto di vista fenomenologico, è stato proposto che la curva della PAP possa deviare leggermente da una curva pressoria perfettamente parabolica, dove il valore di pressione media è 0,67 volte il valore massimo.¹² Per quanto concerne il modello fisiologico, si ammette che le componenti stazionaria e pulsatoria del carico in arteria polmonare siano necessariamente accoppiate, poiché la sua compliance (1/rigidità) decresce con l'incremento della mPAP.^{21,36,40} Nel vitello con ipertensione polmonare cronica, modificazioni maggiori dell'elasticità e del carico pulsatorio ventricolare destro sono principalmente dovute ad un incremento della mPAP, mentre gli incrementi dello spessore della parete dell'arteria polmonare non producono di per sé modifiche misurabili della distensibilità arteriosa.⁴⁰ Ciò suggerisce che il prevalere della mPAP abbia una maggior influenza sul rapporto compliance/rigidità dell'arteria polmonare rispetto alle modifiche della parete vascolare indotte dalla malattia.^{10,11,22}

La circolazione polmonare può essere descritta utilizzando un modello a camera d'aria (c.d. windkessel) a due elementi composto dalla resistenza vascolare polmonare (R) e la compliance arteriosa polmonare totale (C) disposte in parallelo, con C spesso stimata utilizzando il volume di gittata rispetto al rapporto di pressione pulsatorio in arteria polmonare.³⁹ È stato suggerito che la costante di tempo della windkessel arteriosa polmonare ($RC = \text{prodotto } R \times C$) sia medesima nel soggetto normale che patologico.³⁹ È stato ipotizzato che l'equazione empirica che mette in relazione sPAP e mPAP possa derivare dalla costante RC.^{39,41,42} Tuttavia, studi hanno messo in discussione il paradigma della costante RC.⁴³⁻⁴⁶ Pazienti con un'elevata pressione di cuneo polmonare presentano valori di RC ridotti.⁴³⁻⁴⁴ Poiché la nostra equazione empirica è valida indipendentemente dalla pressione di cuneo polmonare,¹⁰⁻¹⁴ ciò potrebbe ben implicare come si applichi indipendentemente dal valore di RC. Ulteriori studi sono necessari per risolvere il problema.

Implicazioni per la circolazione polmonare

La PAP media è una variabile flusso-dipendente. Nonostante le limitazioni ben note del modello,^{36-38,47} la relazione lineare mPAP-gittata cardiaca è la più utilizzata per descrivere la circolazione polmonare.

TABELLA 3] Punti salienti

Punti
C'è una correlazione lineare forte tra sPAP e mPAP.
La correlazione è stata documentata negli adulti con un ampio ventaglio di valori di mPAP, dPAP, frequenza cardiaca, gittata cardiaca, pressione d'incuneamento in PA e cause di PH, ed indipendentemente da sesso, età e BMI.
Una stima accurata e precisa della mPAP può essere ottenuta ($mPAP = 0,61 \text{ sPAP} + 2 \text{ mmHg}$).
La sPAP riflette principalmente la componente stazionaria del carico arterioso polmonare.
I pazienti con CTEPH e iPAH con mPAP paragonabili hanno sostanzialmente le stesse sPAP.
La mPAP prevalente ha una maggior influenza sulla compliance della PA rispetto alle modifiche indotte dalla patologia sulle proprietà della parete vascolare.
La soglia di 25 mmHg utilizzata per definire la PH corrisponde ad una sPAP di 38 mmHg.
Ulteriori studi invasivi sono necessari per migliorare la precisione della stima della mPAP derivata dalla sPAP.

dPAP = pressione arteriosa polmonare diastolica. Vedi legende delle Tabelle 1 e 2 per le altre abbreviazioni.

Studi del nostro gruppo hanno documentato una considerevole ridondanza tra mPAP da una parte e sPAP^{10,12} pressione eiettiva media in PA (Pej = 1,25 mPAP),⁴⁸ e pressione tele sistolica in arteria polmonare o pressione all'incisura dicrta (Pnotch = mPAP)⁴⁹ dall'altra. Questa ridondanza della pressione è stata anche documentata durante esercizio fisico^{11,13,48} e durante la manovra di Valsalva.⁴⁹ È quindi ipotizzabile che una singola funzione basata sulla pressione sia riflessa in ciascuna di queste quattro pressioni (mPAP, sPAP, Pej, Pnotch), tutte riflettendo la componente stazionaria del carico arterioso. Di conseguenza, si può ricordare che esiste una famiglia di relazioni pressione-flusso utilizzando ciascuna di queste quattro pressioni. Concettualmente, ciascuna rappresentazione è simile, poiché l'ascissa è la gittata cardiaca media e l'ordinata è una misura rappresentativa della componente stazionaria di pressione che si oppone al flusso (mPAP, sPAP, Pej, Pnotch). Questo approccio può essere utile a descrivere lo stato stazionario, combinando in maniera tempo-indipendente il ventricolo ed il suo carico.⁵⁰ Sia la dPAP che la pressione pulsatoria in arteria polmonare sono in relazione lineare con la mPAP,¹⁰⁻¹³ con la mPAP che giustifica approssimativamente il 90% della varianza delle due pressioni. Tuttavia, la relazione lineare sembra leggermente meno forte, perché la piccola parte rimanente di varianza pressoria della dPAP e della pressione pulsatile può essere spiegata da meccanismi collegati alla componente pulsatoria del carico in arteria polmonare.

Problemi ancora aperti

Il cateterismo del cuore destro è la tecnica gold standard per misurare la mPAP e confermare la PH.⁵¹ Tuttavia, bisogna ricordare che la mPAP può modificarsi spontaneamente, con la quota di variazione (coefficiente di variazione) della mPAP che è in media dell'8% in 6 h in pazienti con PH.⁵² Un piccolo numero di pazienti potrebbe deviare dal nostro modello, e quindi c'è anche la necessità di incrementare la precisione della stima di mPAP derivata da sPAP (es. ridurre la DS dell'errore). A tal riguardo c'è da notare che i valori sia di sPAP che di mPAP dipendono in minima parte dall'età del paziente,^{9,53,54} ed è stato messo in discussione anche il ruolo del BMI.^{9,54} Sebbene l'accuratezza della nostra equazione empirica sia stata documentata indipendentemente dalle caratteristiche cliniche del paziente,¹⁰⁻¹⁴ ulteriori studi sono necessari per testare l'ipotesi che

equazioni empiriche perfezionate, che prendano in considerazione età e BMI del paziente, possano incrementare la precisione della stima della mPAP. Infine, la relazione tra sPAP e mPAP rimane da documentare in pazienti con PH con meccanismi multifattoriali non chiari (gruppo 5).³

Conclusioni

Le attuali raccomandazioni esigono una conferma della PH con cateterismo cardiaco destro. Nell'ultimo decennio, numerosi studi invasivi hanno documentato che sPAP e mPAP possono essere utilizzate interscambiabilmente per studiare la circolazione polmonare negli adulti (mPAP = 0,61 sPAP + 2 mmHg), con un'alta accuratezza ed una precisione ragionevolmente buona in pazienti con PH, inclusa la CTEPH (Tabella 3). Le ipotesi fisiologiche per spiegare questo rapporto coinvolgono la dipendenza della compliance dell'arteria polmonare rispetto alla mPAP. La soglia di 25 mmHg utilizzata per definire la PH, corrisponde ad una sPAP di 38 mmHg. Ulteriori studi invasivi sono necessari per migliorare la precisione della stima della mPAP derivata dalla sPAP.

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Bibliografia

1. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(suppl 25):D100-D108.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(suppl 25):D109-D116.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(suppl 25):D34-D41.
4. Rudski LG. Point: can echocardiographic estimates of pulmonary systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? Yes. *Chest*. 2013;143(6):1533-1536.
5. Rich JD. Counterpoint: can echocardiographic estimates of pulmonary systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? No. *Chest*. 2013;143(6):1536-1539.
6. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619.

7. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
8. Bech-Hanssen O, Karason K, Rundqvist B, Bollano E, Lindgren F, Selimovic N. Can pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular resistance be ruled in and ruled out by echocardiography? *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):469-478.
9. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119(20):2663-2670.
10. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004;126(4):1313-1317.
11. Syed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock AJ. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest*. 2008;133(3):633-639.
12. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest*. 2009;135(3):760-768.
13. Chemla D, Castelain V, Hoette S, et al. Strong linear relationship between heart rate and mean pulmonary artery pressure in exercising patients with severe precapillary pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(5):H769-H777.
14. Steckelberg RC, Tseng AS, Nishimura R, Ommen S, Sorajja P. Derivation of mean pulmonary artery pressure from noninvasive parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):464-468.
15. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):290-299.
16. MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, Naeije R, Pepke-Zaba J. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(2):H259-H264.
17. Chemla D, Castelain V, Hervé P. Letter to the editor: "Pulsatile pulmonary artery pressure: are fluid-filled catheters accurate in pulmonary hypertension?" *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(11):H1680-H1681.
18. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103.
19. Nakayama Y, Nakanishi N, Sugimachi M, et al. Characteristics of pulmonary artery pressure waveform for differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1311-1316.
20. Nakayama Y, Nakanishi N, Hayashi T, et al. Pulmonary artery reflection for differentially diagnosing primary pulmonary hypertension and chronic pulmonary thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):214-218.
21. Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Duroux P, Simonneau G, Chemla D. Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1085-1092.
22. Naeije R, Huez S. Reflections on wave reflections in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(7):785-787.
23. Tanabe N, Okada O, Abe Y, Masuda M, Nakajima N, Kuriyama T. The influence of fractional pulse pressure on the outcome of pulmonary thromboendarterectomy. *Eur Respir J*. 2001;17(4):653-659.
24. Ghio S, Raineri C, Scelsi L, et al. Usefulness and limits of transthoracic echocardiography in the evaluation of patients with primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(11):1374-1380.
25. Palecek T, Jansa P, Ambroz D, et al. Are pulmonary artery pulsatility indexes able to differentiate chronic pulmonary thromboembolism from pulmonary arterial hypertension? An echocardiographic and catheterization study. *Heart Vessels*. 2011;26(2):176-182.
26. Agustsson MH, Arcilla RA, Gasul BM, Bicoff JP, Nassif SI, Lendrum BL. The diagnosis of bilateral stenosis of the primary pulmonary artery branches based on characteristic pulmonary trunk pressure curves. A hemodynamic and angiocardiographic study. *Circulation*. 1962;26:421-427.
27. Morpurgo M, Marzegalli M, Casazza F. "Ventricularization" of the pulmonary artery pressure curve: a hemodynamic sign of proximal pulmonary embolism. *Cardiologia*. 1998;43(7):745-748.
28. Kothari SS. Estimating mean pulmonary artery pressure from systolic pressure: a caveat? *Chest*. 2008;134(5):1108.
29. Miller GA, Sutton GC. Acute massive pulmonary embolism. Clinical and haemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Br Heart J*. 1970;32(4):518-523.
30. Friedberg MK, Feinstein JA, Rosenthal DN. A novel echocardiographic Doppler method for estimation of pulmonary arterial pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(5):559-562.
31. Chemla D, Lambert V, Losay J. Mean pulmonary artery pressure estimated from systolic and diastolic pulmonary artery pressure in children with congenital heart disease: an invasive study. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1137-1142.
32. Chemla D, Hervé P. Derivation of mean pulmonary artery pressure from systolic pressure: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):107.
33. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2011;139(2):347-352.
34. Bech-Hanssen O, Selimovic N, Rundqvist B, Wallentin J. Doppler echocardiography can provide a comprehensive assessment of right ventricular afterload. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1360-1367.
35. Naeije R, Huez S, Lamotte M, et al. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1049-1055.
36. Milnor WR. *Hemodynamics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1982.
37. Naeije R, Lipski A, Abramowicz M, et al. Nature of pulmonary hypertension in congestive heart failure. Effects of cardiac transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(4 pt 1):881-887.
38. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1314-1331.
39. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(117):197-203.
40. Zuckerman BD, Orton EC, Stenmark KR, et al. Alteration of the pulsatile load in the high-altitude calf model of pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(2):859-868.
41. Kind T, Faes TJC, Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Proportional relations between systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressure are explained by vascular properties. *Cardiovasc Eng Technol*. 2011;2(1):15-23.
42. Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1315-1320.
43. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation*. 2012;125(2):289-297.
44. Tedford RJ. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2014;4(2):211-219.
45. Chemla D, Creuzé N, Hoette S, et al. Relationship between the pulsatile and steady component of right ventricular afterload in patients with precapillary pulmonary hypertension. A1899. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference; May 16-21, 2014; San Diego, CA.
46. Hadinnapola C, Pepke-Zaba J, Toshner M. The time constant of the pulmonary circulation is not so constant. A4717. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference; 2014; May 16-21, San Diego, CA.

47. Naeije R. Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable? *Intensive Care Med.* 2003;29(4):526-529.
48. Chemla D, Castelain V, Zhu K, et al. Estimating right ventricular stroke work and the pulsatile work fraction in pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143(5):1343-1350.
49. Chemla D, Hébert JL, Coirault C, Salmeron S, Zamani K, Lecarpentier Y. Matching diastolic notch and mean pulmonary artery pressures: implications for effective arterial elastance. *Am J Physiol.* 1996;271(4 pt 2):H1287-H1295.
50. Schroff SG, Weber KT, Janicki JS. Coupling of the left ventricle with the systemic arterial circulation. In: Nichols WW, O'Rourke MF, eds. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. London, England: Arnold; 1990:343-359.
51. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(suppl 25):D42-D50.
52. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, Levy PS. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1985;55(1):159-163.
53. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-894.
54. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797-2802.

Effetti in acuto dei corticosteroidi inalatori sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo nei pazienti con asma moderatamente severo

Eliana S. Mendes, MD; Lilian Cadet, RT; Johana Arana; Adam Wanner, MD, FCCP

INTRODUZIONE: Precedentemente abbiamo mostrato che nei pazienti con asma una singola dose di corticosteroidi inalatori (CSI) potenzia rapidamente il rilassamento della muscolatura liscia vascolare bronchiale indotta dal Salbutamolo inalato tramite un meccanismo d'azione non genomico. Non è stato individuato alcun effetto sulla muscolatura liscia bronchiale, presumibilmente perché i pazienti avevano una buona funzionalità respiratoria. L'obiettivo del presente studio era di condurre uno simile in pazienti asmatici con ostruzione al flusso aereo per determinare se, in questi soggetti, un corticosteroide inalatorio possa anche potenziare intensamente il rilassamento della muscolatura liscia indotta dal Salbutamolo.

METODI: In 15 pazienti adulti asmatici (media $\pm$ errore standard del FEV₁ basale, 62% $\pm$ 3%), la risposta al Salbutamolo inalatorio (180 μ g) veniva valutata misurando il cambiamento del FEV₁ (Δ FEV₁) per la muscolatura liscia delle vie aeree e del flusso sanguigno delle vie aeree (Δ Qaw) per la muscolatura liscia vascolare bronchiale misurata dopo 15 minuti dall'inalazione del farmaco. Usando un studio in doppio cieco, i pazienti inalavano una singola dose del corticosteroide inalatorio mometasone (400 μ g) o di placebo contemporaneamente o 30 min prima dell'inalazione del Salbutamolo.

RISULTATI: Dopo la somministrazione contemporanea di farmaci, la media del Δ FEV₁ era 0,20 $\pm$ 0,05 L (10%) dopo placebo e 0,32 $\pm$ 0,04 L (19%) dopo mometasone ($p < 0,05$); la media del Δ Qaw era -2% dopo placebo e 30% dopo mometasone ($p < 0,005$). Quando venivano somministrati mometasone o placebo 30 min prima del Salbutamolo, c'era una minore e non significativa differenza nel Δ FEV₁ tra i due trattamenti, mentre la differenza nel Δ Qaw rimaneva significativa.

CONCLUSIONI: Lo studio pilota ha mostrato che negli asmatici adulti con ostruzione al flusso aereo, una singola dose standard di un CSI può incrementare rapidamente la risposta in termini di FEV₁ ad una singola somministrazione standard di Salbutamolo inalatorio somministrato contemporaneamente. L'associato potenziamento della vasodilatazione nelle vie aeree indotta dal Salbutamolo era di maggiore entità e conservata quando il CSI veniva somministrato 30 min prima del Salbutamolo. Il significato clinico di questa osservazione dovrà essere stabilito da uno studio coinvolgente un maggior numero di persone.

REGISTRO STUDI: ClinicalTrials.gov; No.: NCT01210170; URL: www.clinicaltrials.gov

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:12-17

Manoscritto ricevuto il 16 luglio 2014; revisione accettata il 3 dicembre 2014; pubblicato online in originale il 22 gennaio 2015.

ABBREVIAZIONI: DME = dimethyl ether; DPI = dry powder inhaler; ICS = inhaled glucocorticosteroid; Qaw = airway blood flow

AFFILIAZIONI: Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL.

SUPPORTO FINANZIARIO: Questo studio è stato supportato da una donazione accademica da parte della Merck & Co, Inc.

CORRISPONDENZA: Eliana S. Mendes, MD, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, 1600 NW 10th Ave #7064-A, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL 33136; e-mail: emendes@med.miami.edu

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-1742. CHEST 2015; 147(4):1037-1042

I corticosteroidi inibiscono l'eliminazione dei cationi organici bloccandone i trasportatori espressi dalle cellule non neuronali tramite un meccanismo d'azione non genomico, interferendo così con l'inattivazione dei cationi organici da parte degli enzimi intracellulari.¹⁻³ Abbiamo mostrato nelle cellule muscolari lisce vascolari umane che l'azione dei corticosteroidi sull'assorbimento dei cationi organici si verifica nell'arco di alcuni minuti, non coinvolge la trascrizione di geni o la sintesi di proteine, non è mediata dai classici recettori degli steroidi ed è legata alla membrana cellulare.³⁻⁴

È presumibile che questo effetto degli steroidi incrementi intensamente la concentrazione dei cationi organici inclusi gli agonisti α - e β -adrenergici in corrispondenza dei siti recettoriali adrenergici sul muscolo liscio. Le vie aeree contengono due tipi di muscolo liscio: quello delle vie aeree e quello vascolare. Pertanto i corticosteroidi inalatori (CSI), a causa della loro azione inibitoria sui trasportatori dei cationi organici, potrebbero probabilmente ridurre l'eliminazione locale dei β_2 -agonisti inalatori e della noradrenalina rilasciata localmente, con conseguente vasocostrizione. Entrambi gli effetti dei CSI potrebbero potenziare la broncodilatazione indotta dagli agonisti β_2 -adrenergici inalatori interferendo con l'eliminazione locale dei farmaci e sulla rimozione dai vasi.

Questo effetto non genomico dei corticosteroidi è stato confermato in vivo dimostrando che alte dosi di CSI causano una riduzione dose-dipendente nel flusso

sanguigno bronchiale (Qaw) che può essere bloccato con un antagonista α_1 -adrenergico⁵⁻⁶ e dimostrando che la risposta del muscolo liscio vascolare bronchiale al Salbutamolo inalatorio è potenziato dal pre-trattamento con una singola bassa dose di un CSI che da solo non causa vasocostrizione.⁷ Non era stato osservato alcun effetto dei CSI sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo, probabilmente perché nello studio erano stati inseriti pazienti con asma lieve che non avevano mai eseguito terapia steroidea; il calibro basale delle vie aeree era prossimo o nei limiti della norma, negando presumibilmente la possibilità di individuare una broncodilatazione significativa. Quindi il precedente studio non può essere interpretato in modo soddisfacente considerando la sua rilevanza clinica (cioè l'intenso potenziamento della broncodilatazione indotta dagli agonisti β_2 -adrenergici).

Pertanto in questo progetto di ricerca abbiamo voluto estendere lo studio precedente con un protocollo più esplicativo somministrando una singola dose standard di mometasone contemporaneamente o 30 min prima dell'inalazione di una singola dose standard di Salbutamolo in soggetti con asma moderato persistente che avevano ostruzione al flusso aereo al momento dello studio. Con quest'approccio abbiamo voluto testare l'ipotesi che una singola dose di un CSI causa un rapido potenziamento dose-dipendente della broncodilatazione da β_2 -adrenergici valutata alla spirometria. L'associata risposta vascolare bronchiale veniva determinata misurando il Qaw.

Materiali e metodi

Pazienti

Per lo studio venivano considerati soltanto non fumatori con asma diagnosticata da un medico. Era consentito l'uso di farmaci inalatori per il controllo dell'asma (inclusi i CSI) e farmaci di emergenza. All'ingresso nello studio i pazienti dovevano essere clinicamente stabili e dovevano avere un $FEV_1 < 75\%$ del valore predetto (criterio di inclusione). I criteri di esclusione erano la presenza di malattie cardiovascolari e l'uso di farmaci cardiovascolari, gravidanza, l'uso di farmaci orali per il controllo dell'asma (metilxantine, corticosteroidi sistemici, antileucotrienici), un'infezione acuta delle vie respiratorie nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento. Quindici soggetti che rispettavano tali criteri venivano arruolati nello studio. Il progetto veniva approvato dallo Human Subject Research Office della University of Miami. (protocollo n. 20071188) e registrato su clinicaltrials.gov (NCT01210170). Tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato scritto.

Misure

Il FEV_1 è stato usato come indice del tono della muscolatura liscia delle vie aeree e il Qaw come indice del tono della muscolatura liscia vascolare bronchiale. FEV_1 e FVC venivano misurati tre volte mediante spirometria e per lo studio veniva utilizzata la registrazione col valore di FVC più alto. I valori normali predetti per il FEV_1 venivano presi da Crapo e coll.⁸

Qaw veniva misurato col metodo non invasivo, precedentemente validato, dell'estrazione dei gas inerti.⁹⁻¹⁰ Il metodo determina l'estrazione del dimetil-etere (DME) dallo spazio morto anatomico facendo trattenere il respiro per periodi di tempo diversi. A seconda della riduzione nel tempo della concentrazione del DME espirato, si ottiene l'estrazione del DME e da questo viene calcolato il Qaw usando il principio di Fick. Qaw è normalizzato per il volume dello spazio morto anatomico ed espresso in $\mu L/min/mL$. Venivano acquisite duplici misurazioni; questo richiedeva < 5 min. Ad ogni misurazione venivano monitorate pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione arteriosa dell'ossigeno mediante pulsossimetria.

Protocollo

Ogni soggetto veniva sottoposto a cinque visite mattutine presso il laboratorio di ricerca, a distanza di almeno 5 giorni l'una dall'altra. Veniva chiesto ai pazienti di astenersi dall'assunzione di alcolici, dall'uso di inibitori delle PDE5 per almeno 12 h prima di venire in laboratorio e dall'assunzione di caffè o bevande a base di caffè durante la mattina del giorno dello studio. Alla fine veniva chiesto ai pazienti di non usare farmaci inalatori per il controllo dell'asma per almeno 12 h e Salbutamolo per almeno 4 h prima di venire in laboratorio.

Durante la visita 1 (screening) i soggetti venivano informati sullo studio e firmavano un consenso informato ed il Health Insurance Portability and Accountability Act form B. Se risultavano candidabili per lo studio

sulla base dell'anamnesi clinica e farmacologica, eseguivano la spirometria. I soggetti il cui FEV₁ espresso come percentuale del valore predetto rispettava i criteri di inclusione, venivano arruolati nello studio. Gli veniva chiesto di tornare per quattro ulteriori visite (visite 2-5) per i seguenti protocolli di trattamento:

- Inalazione di 400 µg di Mometasone - inalatore di polvere secca (DPI) 30 min prima dell'inalazione di 180 µg di Salbutamolo
- Inalazione di un placebo 30 min prima dell'inalazione di 180 µg di Salbutamolo
- Inalazione contemporanea di 400 µg di Mometasone DPI e 180 µg di Salbutamolo
- Inalazione contemporanea di un placebo e 180 µg di Salbutamolo

Usando un modello di studio in doppio cieco, randomizzato secondo il tipo di trattamento, i soggetti inalavano, durante i diversi giorni dell'esperimento, 400 µg di mometasone o di placebo mediante identici dispositivi DPI forniti dalla Merck & Co. Usando un distanziatore, 30 min o immediatamente dopo il mometasone o il placebo venivano

somministrate due inalazioni di salbutamolo-HFA (Ventolin) erogate tramite un dispositivo MDI.

Il FEV₁ ed il Qaw, insieme alla pressione arteriosa sistemica, alla frequenza cardiaca ed alla saturazione d'ossigeno, venivano misurati prima dell'inalazione di mometasone o del placebo, prima e dopo 15 min dopo l'inalazione del Salbutamolo ad eccezione del giorno in cui venivano somministrati insieme; in quel giorno, le misurazioni venivano eseguite prima e 15 min dopo la co-somministrazione di Mometasone/Salbutamolo.

Analisi statistiche

I dati venivano analizzati utilizzando JMP per Macintosh, versione 4.0 (SAS Institute INC). Veniva usata l'analisi multifattoriale della varianza per determinare le differenze complessive tra i trattamenti, seguite da un t test per dati appaiati per identificare specifiche differenze tra le coppie e da un test Tukey-Kramer per le differenze tra tutte le coppie. Il valore veniva accettato quando $p < 0,05$.

Risultati

Le caratteristiche dei pazienti sono elencate nella Tabella 1. Tutti i pazienti facevano uso da molto tempo di CSI (due soggetti facevano uso di Fluticasone 500 µg/Salmeterolo 50 µg bid, sette soggetti budesonide 320 µg/Formoterolo 9 µg bid). Il loro FEV₁ medio era $1,81 \pm 0,12$ L ($62\% \pm 3\%$) nel giorno dello screening. Nei due giorni di trattamento durante i quali il placebo o il mometasone venivano somministrati 30 minuti prima del Salbutamolo, il valore medio del FEV₁ e del Qaw pre-placebo e pre-mometasone corrispondevano ai valori pre-Salbutamolo. Non c'erano differenze nel valore medio del FEV₁ e del Qaw pre-Salbutamolo durante i quattro giorni di trattamento (Tabella 2). Allo stesso modo, non c'erano differenze nel valore medio della pressione arteriosa sistemica sistolica e diastolica, della frequenza cardiaca e della saturazione d'ossigeno tra i valori del giorno dello screening ed i valori ottenuti durante i giorni di trattamento.

TABELLA 1] Dati dei pazienti

Dato	Valore
N°	15
Età media (intervallo), anni	49 ± 3 (24-70)
Sesso, M (F)	6 (9)
Frequenza cardiaca, bpm	71 ± 13
PA sistolica, mm Hg	117 ± 12
PA diastolica, mm Hg	72 ± 8
Sat O ₂ , mm Hg	96 ± 1
FEV ₁ , L	$1,81 \pm 0,12$
FEV ₁ , % predetto	62 ± 3

bpm = battiti per minuto; F = femmine; M = maschi; sat O₂ = saturazione arteriosa d'ossigeno.

La risposta immediata al Salbutamolo valutata 15 minuti dopo la somministrazione del farmaco, era potenziata dalla contemporanea somministrazione del mometasone. In combinazione col placebo, il salbutamolo faceva incrementare il valore medio del FEV₁ di 0,2 L (10%), mentre in combinazione col Mometasone la risposta era significativamente maggiore (0,32 L o 19%) ($p < 0,05$) (Tabella 3).

Quando il mometasone o il placebo venivano somministrati 30 min prima del Salbutamolo, il cambiamento indotto dal Salbutamolo del valore medio del FEV₁ era di 0,18 L (10%) dopo placebo e di 0,27 L (16%) dopo Mometasone (Figura 1, Tabella 3). L'entità relativa all'effetto del mometasone era inferiore rispetto a quando i due farmaci venivano somministrati contemporaneamente, e la differenza tra mometasone e placebo non risultava statisticamente significativa.

La risposta vasodilatatoria al salbutamolo era quantitativamente maggiore rispetto al della risposta broncodilatante e significativa sia che il mometasone venisse somministrato contemporaneamente che 30 min prima del Salbutamolo. Col placebo, il Salbutamolo non aveva effetti sul valore medio del Qaw ($-1,8$ µL/min/mL o -2% e $0,2$ µL/min/mL o 0%) (Figura 2, Tabella 4). I valori corrispondenti per il mometasone erano $0,14$ µL/min/mL o 30% e $7,7$ µL/min/mL o 18% ($p < 0,005$ per entrambi).

Discussione

Per quanto in nostra conoscenza, questo è il primo studio che mostra che una singola somministrazione di un CSI può potenziare in acuto la broncodilatazione indotta dal salbutamolo somministrato per via inalatoria

TABELLA 2] FEV₁ e Qaw pre-Salbutamolo

Protocollo	FEV ₁ , L	FEV ₁ , % Predetto	Qaw, µL/min/mL
Placebo-Salbutamolo contemporanei	1,96 ± 0,1	66 ± 4	42,1 ± 3,0
Mometasone-Salbutamolo contemporanei	1,82 ± 0,16	62 ± 4	37,9 ± 1,6
Salbutamolo 30 min dopo placebo	1,81 ± 0,12	64 ± 5	45,9 ± 2,0
Salbutamolo 30 min dopo mometasone	1,82 ± 0,16	61 ± 4	48,8 ± 2,7

N = 15. I dati sono presentati come media ± ES. Non venivano trovate differenze significative tra i quattro protocolli. Qaw = flusso sanguigno nelle vie aeree.

come dimostrato dalla spirometria in pazienti con asma moderato. È stato riportato in precedenza che la risposta acuta broncodilatante al formoterolo non era aumentata dalla co-somministrazione di budesonide.¹¹ Tale studio includeva pazienti con asma in fase di acuzie e l'utilizzo di un beta-2-agonista adrenergico a lunga durata d'azione, mentre i pazienti (del nostro studio ndr) avevano asma moderatamente severo in fase di stabilità ed erano trattati con beta-2-agonista adrenergico a breve durata d'azione. Tali differenze possono spiegare la discrepanza tra i due studi.

Un'interazione acuta tra CSI e β₂-agonisti adrenergici è stata precedentemente evidenziata per la responsività della muscolatura liscia vascolare bronchiale come mostrato dal Qaw ma non per la responsività della muscolatura liscia delle vie aeree come mostrato dal FEV₁.⁷ Per tale studio erano stati arruolati pazienti mai trattati con steroidi con asma lieve con funzionalità polmonare essenzialmente normale, precludendo la possibilità di indagare significativi cambiamenti del FEV₁ dopo la somministrazione di salbutamolo. Per tale ragione, noi abbiamo condotto il presente studio in pazienti con asma moderato il cui FEV₁ era < 70% del predetto.

Il mometasone ha significativamente potenziato la risposta broncodilatante al salbutamolo in questi pazienti quando i due farmaci venivano somministrati

TABELLA 3] Effetti di 400 µg di Mometasone sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo

Protocollo	ΔFEV ₁	
	L	%
Placebo-Salbutamolo contemporanei	0,20 ± 0,05	10 ± 2
Mometasone-Salbutamolo contemporanei	0,32 ± 0,04 ^a	19 ± 3
Salbutamolo 30 min dopo placebo	0,18 ± 0,04	10 ± 2
Salbutamolo 30 min dopo mometasone	0,27 ± 0,04	16 ± 3

N = 15. I dati venivano presentati come media ± ES. ΔFEV₁ = variazione del FEV₁ da subito prima a 15 min dopo la dose di 180 µg di Salbutamolo. ^ap < 0,05 vs Placebo-Salbutamolo contemporanei.

contemporaneamente. L'effetto sembra decrescere dopo 30 minuti. Quando somministrato 30 minuti prima del Salbutamolo, il Mometasone aumentava ancora la risposta broncodilatante al Salbutamolo, ma la rilevanza dell'effetto era inferiore e non più statisticamente significativa. Questa correlazione temporale è coerente con il meccanismo suggerito per mezzo del quale i gluco-corticoidi potenziano acutamente la responsività β₂-adrenergica attraverso una inibizione non-genomica dell'eliminazione dell'agonista β₂-adrenergico.¹⁻⁴

Abbiamo scelto per lo studio le dosi raccomandate di Mometasone e Salbutamolo. Pertanto, i risultati possono essere considerati clinicamente rilevanti in termini di interazione acuta tra i due farmaci delle vie aeree e di rilevanza dell'aumentata risposta del FEV₁. I pazienti non erano naive rispetto al trattamento con steroidi. Infatti, tutti erano regolarmente in trattamento con CSI ed era consentito loro di utilizzare il farmaco fino a 12 ore prima del controllo medico. Ciò indica che il trattamento a lungo termine con CSI non pregiudica l'effetto acuto di un CSI sulla responsività al Salbutamolo.

Il presente studio ha confermato la nostra precedente osservazione riguardo al fatto che la risposta del Qaw al

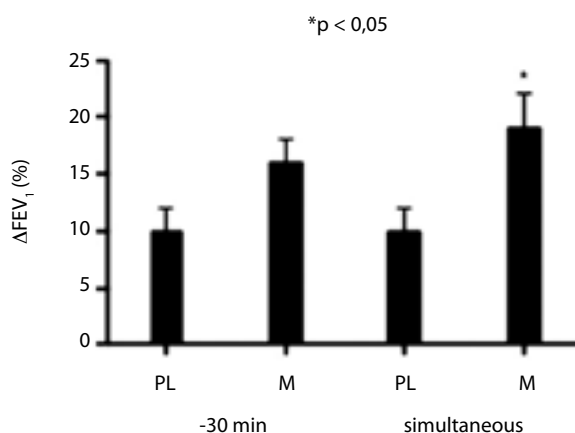


Figura 1 – ΔFEV₁ 15 min dopo l'inalazione di 180 µg di Salbutamolo. -30 min indica la somministrazione del placebo o del Mometasone 30 min prima del Salbutamolo. Simultaneous è la somministrazione contemporanea del placebo o del Mometasone col Salbutamolo. ΔFEV₁ = % variazione del FEV₁; M = 400 µg Mometasone; PL = placebo.

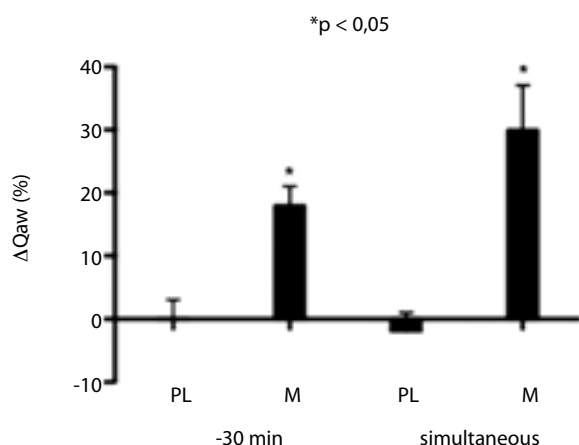


Figura 2 – Qaw 15 min dopo l'inalazione di 180 µg di Salbutamolo N = 15. -30 min indica la somministrazione del placebo o del Mometasone 30 min prima del Salbutamolo. Simultaneous è la somministrazione contemporanea del placebo o del Mometasone col Salbutamolo. *p < 0,005 vs placebo corrispondenti. ΔQaw = variazione del flusso del sangue nelle vie aeree da subito prima a 15 min dopo la somministrazione di 180 µg Salbutamolo. Vedere legenda della Figura 1 per le altre abbreviazioni,

Salbutamolo è netta nei pazienti con asma, suggerendo la presenza di una disfunzione endoteliale.^{12,13} Tale studio ha mostrato inoltre che la reattività vascolare può essere ripristinata con una singola dose di un CSI, come da noi riportato in passato.⁷ Diversamente rispetto ad un precedente studio che mostrava che i CSI a lunga durata d'azione possono ripristinare la responsività del Qaw al Salbutamolo in pazienti con asma mai trattati con steroidi,¹⁴ i pazienti con asma in trattamento con CSI in tale ricerca hanno ancora una netta risposta del Qaw al Salbutamolo. Forse la differenza può essere spiegata dal fatto che nello studio precedente erano stati inclusi pazienti con asma lieve, mentre nel nostro studio abbiamo reclutato pazienti con asma moderatamente severo con ostruzione delle vie aeree. I pazienti con asma più severo possono essere resistenti agli effetti vascolari della terapia a lungo termine con CSI.

Non è chiaro il motivo per cui l'effetto acuto dei CSI sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo è maggiore per la muscolatura liscia vascolare dei bronchi rispetto alla muscolatura liscia delle stesse vie aeree. C'è un'espressione maggiore del trasportatore cationico organico OCT3 sensibile agli steroidi nella muscolatura liscia vascolare bronchiale dell'uomo rispetto alla muscolatura liscia delle vie aeree e l'inibizione acuta della captazione cellulare dell'agonista β₂-adrenergico idrofilico da parte degli steroidi è anch'essa maggiore nella muscolatura liscia vascolare delle vie aeree.¹⁵ Benché ciò potrebbe spiegare l'effetto non-genomico differenziale del mometasone sulla vasodilatazione indotta dal Salbutamolo e sulla broncodilatazione

TABELLA 4] Effetti di 400 µg di Mometasone sulla vasodilatazione nelle vie aeree indotta dal Salbutamolo

Protocollo	ΔQaw	
	µL/min/mL	%
Placebo-Salbutamolo contemporanei	-1,8 ± 1,5	-2 ± 3
Mometasone-Salbutamolo contemporanei	10,4 ± 2,1 ^a	30 ± 7
Salbutamolo 30 min dopo placebo	0,2 ± 2,3	0 ± 3
Salbutamolo 30 min dopo mometasone	7,7 ± 1,2 ^a	18 ± 3

N = 15. I dati venivano presentati come media ± ES. ΔQaw = variazione del flusso di sangue nelle vie aeree da subito prima a 15 min dopo la dose di 180 µg di Salbutamolo.

^ap < 0,05 vs i corrispondenti valori di Placebo-Salbutamolo.

nel presente studio, altri meccanismi potrebbero ugualmente essere coinvolti.

Crediamo che il risultato ottenuto col mometasone nel presente studio rifletta un effetto di classe, perché anche i precedenti studi che coinvolgevano diversi CSI mostravano un potenziamento della vasodilatazione bronchiale indotta dal salbutamolo.⁷⁻¹⁶ Comunque, uno studio in vitro ha dimostrato differenze di potenza tra diversi corticosteroidi.¹⁷

In una meta-analisi, Rodrigo¹⁸ ha esaminato i rapidi effetti clinici dei CSI nell'esacerbazione acuta di asma. In questo caso era stato dimostrato che i CSI hanno effetti benefici sul picco di flusso, sul FEV₁ e sui ricoveri ospedalieri nei pazienti sottoposti al trattamento standard (inclusi i β₂-agonisti). Sebbene il nostro studio fosse focalizzato sul rapporto in acuto tra CSI e reattività al Salbutamolo nei pazienti con asma stabile, i suoi risultati sono in accordo con la meta-analisi.¹⁸ Contrariamente alla broncodilatazione, il significato clinico del rapido effetto dei CSI sulla vasodilatazione indotta dal Salbutamolo è meno chiaro. Probabilmente l'aumentata vasodilatazione potrebbe accelerare l'eliminazione locale dei fattori infiammatori responsabili dello spasmo delle vie aeree.

Il nostro studio fa notare una nuova ed entusiasmante interazione tra CSI e β₂-agonisti. Finora, questa interazione è stata confermata solamente fisiologicamente per la muscolatura liscia vascolare bronchiale, un obiettivo più importante nel trattamento dell'asma. I risultati di questo studio pilota dovranno essere supportati da una ricerca coinvolgente un numero di pazienti maggiore con un ΔFEV₁ come outcome primario. Un tale studio che combina un agonista β₂ short acting con un CSI potrebbe fornire le basi per lo sviluppo di nuove formulazioni di emergenza per pazienti asmatici.

Riconoscimenti

Contributo degli autori: A.W. è garante del documento, assumendosi la responsabilità di dell'intero lavoro, dall'inizio al momento della pubblicazione dell'articolo. E.S.M. ha contribuito alla gestione dei pazienti, all'analisi dei dati ed alla stesura del testo, I.C. e J.A. hanno contribuito alla gestione dei pazienti, alla raccolta dei dati ed alla revisione del testo; A.W. ha contribuito nell'elaborazione dello studio, nella gestione dei pazienti, nella stesura e revisione del testo per il contenuto intellettuale.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto

di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: Dr Wanner ha ricevuto dei fondi accademici investigator initiated da parte della GlaxoSmithKline; Forest Research Institute; Merck & Co, INC; AstraZeneca e i servizi per lo Sciscientific Advisory Board of Aradigm Corporation. Dr Mendes e Mss Cadet e Arana hanno riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Lo sponsor non ha avuto nessun ruolo nel disegno di quest'articolo, nella raccolta e nell'analisi dei dati, o nella preparazione del testo.

Bibliografia

1. Iversen LL, Salt PJ. Inhibition of catecholamine uptake-2 by steroids in the isolated rat heart. *Br J Pharmacol*. 1970;40(3):528-530.
2. Gründemann D, Schechinger B, Rappold GA, Schömig E. Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nat Neurosci*. 1998;1(5):349-351.
3. Horvath G, Sutto Z, Torbati A, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Norepinephrine transport by the extraneuronal monoamine transporter in human bronchial arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(4):L829-L837.
4. Horvath G, Lieb T, Conner GE, Salathe M, Wanner A. Steroid sensitivity of norepinephrine uptake by human bronchial arterial and rabbit aortic smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(4):500-506.
5. Kumar SD, Brieve JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 pt 1):918-921.
6. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J*. 2003;21(6):989-993.
7. Mendes ES, Horvath G, Campos M, Wanner A. Rapid corticosteroid effect on $\beta(2)$ -adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):700-704.
8. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(6):659-664.
9. Wanner A, Mendes ES, Atkins ND. A simplified noninvasive method to measure airway blood flow in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(5):1674-1678.
10. Scuri M, McCaskill V, Chediak AD, Abraham WM, Wanner A. Measurement of airway mucosal blood flow with dimethylether: validation with microspheres. *J Appl Physiol* (1985). 1995;79(4):1386-1390.
11. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res*. 2006;7:13.
12. Brieve J, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(2):665-669.
13. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1344-1351.
14. Mendes ES, Campos MA, Hurtado A, Wanner A. Effect of montelukast and fluticasone propionate on airway mucosal blood flow in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1131-1134.
15. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, et al. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1103-1109.
16. Mendes ES, Rebollo P, Wanner A. Acute effects of salmeterol and fluticasone propionate alone and in combination on airway blood flow in patients with asthma. *Chest*. 2012;141(5):1184-1189.
17. Horvath G, Mendes ES, Schmid N, et al. Rapid nongenomic actions of inhaled corticosteroids on long-acting $\beta(2)$ -agonist transport in the airway. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(6):654-659.
18. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest*. 2006;130(5):1301-1311.

Le riacutizzazioni ospedalizzate della BPCO

Fattori di rischio e risultati nella coorte ECLIPSE

Hana Müllerova, PhD; Diego J. Maselli, MD; Nicholas Locantore, PhD; Jørgen Vestbo, MD; John R. Hurst, MD, PhD; Jadwiga A. Wedzicha, MD; Per Bakke, MD, PhD; Alvar Agusti, MD, PhD; Antonio Anzueto, MD; per i ricercatori ECLIPSE

OBIETTIVI: Le riacutizzazioni di BPCO che richiedono il ricovero in ospedale hanno importanti implicazioni cliniche e sociali. Abbiamo cercato di indagare l'incidenza, la ricorrenza, i fattori di rischio e la mortalità di pazienti con esacerbazioni di BPCO che hanno necessitato di ricovero ospedaliero rispetto a quelli senza ricovero in ospedale nel corso di 3 anni di follow-up. I pazienti con BPCO (n = 2138) sono stati identificati dalla coorte osservazionale della Valutazione della BPCO longitudinalmente ad identificare surrogate endpoint predittivi (ECLIPSE).

METODI: L'analisi del tempo al primo episodio di ricovero ospedaliero è stata effettuata utilizzando le curve di Kaplan-Meier e la regressione del rischio proporzionale di Cox aggiustate per possibili fattori confondenti.

RISULTATI: Dei 2138 pazienti, 670 (31%) hanno registrato un totale di 1452 riacutizzazioni di BPCO che hanno richiesto il ricovero ospedaliero durante il periodo di studio; 313 pazienti (15%) hanno riportato più eventi. Una precedente storia di riacutizzazione di BPCO che ha richiesto il ricovero ospedaliero è stato il fattore associato con il più alto rischio di una nuova ospedalizzazione per riacutizzazione (percentuale di rischio 2,71; 95% CI; 2,24-3,29; $p < 0,001$). Altri fattori di rischio includono una ostruzione più severa al flusso aereo, un più povero stato di salute, l'età avanzata, evidenza radiologica di enfisema, ed una più alta conta dei globuli bianchi. Dopo essere stato ricoverato per riacutizzazione il rischio di mortalità è significativamente aumentato ($p < 0,001$).

CONCLUSIONI: Le riacutizzazioni di BPCO che necessitano di ricovero ospedaliero si verificano in tutti gli stadi di limitazione del flusso aereo e sono un fattore prognostico significativo di ridotta sopravvivenza in tutti gli stadi della BPCO. I pazienti con BPCO ad alto rischio di ospedalizzazione possono essere identificati dalla loro storia per episodi simili, e altri fattori, inclusa la severità dell'ostruzione aerea, lo scarso stato di salute, età, presenza di enfisema e leucocitosi.

REGISTRO TRIAL: ClinicalTrials.gov; No.: NCT00292552; URL: www.clinicaltrials.gov

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:18-26

Manoscritto ricevuto il 17 aprile 2014; revisione accettata il 17 settembre 2014; pubblicato online in originale il 30 ottobre 2014.

ABBREVIAZIONI: BODE = BMI, grado di ostruzione al flusso aereo e dispnea, e capacità all'esercizio; ECLIPSE = Valutazione della BPCO longitudinalmente ad identificare surrogate endpoint predittivi; GOLD = Iniziativa globale per la malattia polmonare cronica; HR = percentuale di rischio; PPPY = per persona per anno.

AFFILIAZIONI: Respiratory Epidemiology (Dr Müllerova), GlaxoSmithKline R&D, Uxbridge, England; Audie L. Murphy Hospital (Drs Maselli and Anzueto), South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, TX; Division of Pulmonary Diseases/Critical Care Medicine (Drs Maselli and Anzueto), University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX; Respiratory Medicines Development Center (Dr Locantore), GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC; Gentoft e (Dr Vestbo), Hellerup, Denmark; Respiratory Research Group (Dr Vestbo), Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, England; Centre of Inflammation and Tissue Repair (Dr Hurst), University College London, London, England; Centre for Respiratory Medicine (Dr Wedzicha), University College London,

London, England; Department of Clinical Science (Dr Bakke), University of Bergen, Bergen, Norway; Department of Thoracic Medicine (Dr Bakke), Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; Thorax Institute (Dr Agusti), Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; and FISIB, CIBER Enfermedades Respiratorias (Dr Agusti), Mallorca, Spain.

Il Dr Wedzicha è attualmente al National Heart and Lung Institute dell'Imperial College London (Londra, Inghilterra).

SUPPORTO FINANZIARIO: Lo studio ECLIPSE è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline.

CORRISPONDENZA: Antonio Anzueto, MD, Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7400 Merton Minter, MC111E, San Antonio, TX 78229; e-mail: anzueto@uthscsa.edu

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-0655. CHEST 2015; 147(4):999-1007

La BPCO è una malattia diffusa associata a significativa morbidità, con conseguente elevato costo sanitario¹ e mortalità, attualmente è la terza causa di morte.²⁻⁴ I pazienti con BPCO spesso soffrono di episodi di riacutizzazione durante il corso della loro malattia, alcuni dei quali richiedono il ricovero in ospedale. Le riacutizzazioni di BPCO accelerano la progressione della malattia⁵⁻⁷ e sono il principale contributore del costo economico rilevante della BPCO, soprattutto se richiedono ospedalizzazione.⁸ Identificare i fattori di rischio associati con l'insorgenza e la ricorrenza di questi episodi ha, quindi, importanti implicazioni cliniche e sociali.

I precedenti risultati dello studio sulla valutazione della BPCO longitudinalmente per identificare surrogate endpoint predittivi (ECLIPSE), studio multicentrico,

prospettico,⁹ identificava diversi fattori di rischio delle riacutizzazioni da moderate a gravi.¹⁰ Tuttavia, l'incidenza e i fattori associati in maniera specifica alle riacutizzazioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale non sono stati ampiamente descritti in grandi, prospettiche coorti longitudinali di pazienti con BPCO con un ampio spettro di gravità clinica della malattia.¹¹⁻¹² Pertanto, abbiamo cercato di indagare l'incidenza, la ricorrenza, i fattori di rischio, e la mortalità dei pazienti con BPCO con riacutizzazioni che hanno richiesto il ricovero ospedaliero, rispetto a quelli senza ricovero ospedaliero, nella coorte ECLIPSE. Queste informazioni possono aiutare i medici a identificare i pazienti con BPCO che necessitano di strategie mirate a ridurre il rischio di ricoveri per riacutizzazioni, come i piani di autogestione o un migliore accesso a strutture sanitarie diverse da un ospedale.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e etica

Il disegno dello studio ECLIPSE (SCO104960, NCT00292552) è stato pubblicato altrove.⁹ In breve, i pazienti tra i 40 ei 75 anni sono stati inclusi se avevano una storia di ≥ 10 pack-years di fumo, così come un $FEV_1 < 80\%$ del valore predetto ed un rapporto FEV_1 su FVC $\leq 0,7$; entrambi sono stati misurati dopo uso del broncodilatatore. La gravità della BPCO per ogni soggetto è stata classificata secondo GOLD (iniziativa globale per la malattia polmonare cronica).³ Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di buona pratica clinica, ed è stato approvato dall'etica competente e dalle commissioni di revisione presso i centri partecipanti. Tutti i soggetti hanno fornito consenso informato scritto.

Misure di riferimento

La metodologia utilizzata nello studio ECLIPSE è stata descritta in dettaglio altrove.⁹ In breve, sono stati utilizzati questionari standardizzati per misurare la dispnea (scala di dispnea modificata del Medical Research Council),¹³ lo stato di salute (questionario respiratorio di St. George per i pazienti con BPCO),¹⁴ stanchezza (questionario della fatica del Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)¹⁵ e depressione (Center for Epidemiologic Studies of Depression Scale).¹⁶ Allo stesso modo, sono state raccolte le informazioni sui sintomi di tosse, espettorazione, dispnea e bronchite cronica;¹⁷ comorbidità riferite, tra cui malattie cardiovascolari, diabete mellito e malattia da reflusso gastroesofageo; e l'uso di farmaci e ossigeno a casa. È stata anche accertata la storia di riacutizzazioni durante i 12 mesi che hanno preceduto la visita di riferimento dello studio sulla base del ricordo del soggetto di esacerbazioni trattate con antibiotici, corticosteroidi o entrambi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero. Sono state eseguite inoltre la spirometria standardizzata (prima e dopo la somministrazione di broncodilatatore) e il test del cammino dei 6 minuti utilizzando un protocollo standardizzato.¹⁸ Il BMI, il grado di ostruzione al flusso aereo e dispnea, e l'indice di capacità di esercizio (BODE) sono stati calcolati secondo la pubblicazione originale.¹⁹ Una TC volumetrica a bassa dose dopo ispirazione completa è stata ottenuta in tutti i pazienti. L'enfisema è stato visivamente segnato da due radiologi esperti del torace, che hanno segnato in modo indipendente tutte le scansioni CT come segue: 0 = no enfisema; 1 = $< 5\%$ (insignificante); 2 = dal 5% al 25% (lieve); 3 = dal 26% al 50% (moderato); 4 = dal 51% al 75% (grave); 5 = $\geq 75\%$ coinvolgimento di entrambi i polmoni (molto grave). Inoltre, l'estensione dell'enfisema è stata stimata utilizzando la tecnica di soglia quantificando la percentuale di voxel con un valore di attenuazione apparente ai raggi X (% più bassa dell'area di attenuazione) inferiore a -950 unità Hounsfield. Infine, è stato prelevato il sangue venoso periferico, analizzato, e sono state misurate le concentrazioni di biomarkers infiammatori (conta dei globuli bianchi, la proteina C-reattiva, fibrinogeno e chemochina

ligando 18).²⁰⁻²¹ I campioni sono stati raccolti in provette etilendiamminotetraacetico e, quindi, per il fibrinogeno, 407 mg/dL era equivalente a 350 mg/dl misurata con raccolta in apposite provette citrato di sodio.

Follow-up e accertamento delle riacutizzazioni

I soggetti sono stati seguiti a 3 mesi, 6 mesi, e ogni 6 mesi per un massimo di 3 anni. Tutti i pazienti hanno avuto il loro stato vitale confermato 3 anni dopo l'assunzione.

Informazioni sulle riacutizzazioni di BPCO sono state raccolte nelle visite programmate dai ricercatori utilizzando schede di raccolta dati basate su riferiti eventi di esacerbazione o cartelle cliniche disponibili per gli eventi di riacutizzazione, integrate da telefonate mensili. Ai fini della presente analisi, ci siamo concentrati su questi episodi di riacutizzazione che hanno richiesto il ricovero in ospedale (riacutizzazioni ospedalizzate).

Analisi statistica

Per studiare gli obiettivi prespecificati dello studio, abbiamo utilizzato le seguenti analisi: (1) le differenze di base tra i pazienti con e senza riacutizzazioni ospedalizzate durante il follow-up sono state testate utilizzando l'analisi della varianza o Test dei ranghi con segno di Wilcoxon per le variabili continue, e χ^2 Test per le variabili categoriali (2) l'incidenza (prima riacutizzazione ospedalizzata durante il follow-up prospettico) e la ricorrenza (esacerbazione secondo ricovero per riacutizzazione durante il follow-up prospettico) delle riacutizzazioni ospedalizzate è stata riassunta come una percentuale di persona per anno (PPPY), utilizzando una somma di tempo-persona del paziente nello studio e standardizzato per anno, accompagnate da CI al 95%; (3) i fattori associati con le prime (e ricorrenti) riacutizzazioni ospedalizzate durante i 3 anni di follow-up, sono stati esplorati utilizzando modelli proporzionali di Cox, aggiustati per una vasta gamma di dati demografici, e marcatori clinici e biologici. Per indagare quali fattori erano stati associati con la presenza di riacutizzazioni ospedalizzate per la prima volta durante il follow-up, abbiamo ripetuto l'analisi dopo aver escluso i soggetti che non avevano riportato alcun ricovero per riacutizzazione i nei 12 mesi precedenti lo studio di riferimento ed infine, (4) le differenze di sopravvivenza e il tempo del primo ricovero per riacutizzazione in relazione al verificarsi di ricoveri per riacutizzazioni prima dell'ingresso nello studio sono stati testati con il test dei ranghi logaritmici con risultati visualizzati come curve di Kaplan-Meier. Queste analisi sono state ripetute ancora considerando lo stato di esacerbazione del soggetto durante il primo anno di follow-up prospettico. Non abbiamo testato alcuna ipotesi prespecificata e, di conseguenza, non abbiamo condotto alcuna stima delle dimensioni del campione. Poiché le analisi erano solo di natura esplorativa, i valori di p sono stati valutati ad un livello di significato nominale di 0,05 senza aggiustamento per molteplicità.

Risultati

La Figura 1 illustra lo schema di flusso dello studio. In totale, 2138 pazienti con BPCO con i dati completi di riacutizzazione durante il follow-up sono stati inclusi nell'analisi. In generale, le caratteristiche di base della popolazione dei pazienti erano simili a quelli di tutta la popolazione ECLIPSE BPCO ($n = 2164$).²²

Incidenza/ricorrenza di riacutizzazioni ospedalizzate

In questa coorte di 2138 pazienti, durante i 3 anni di follow-up, ci sono stati 555 pazienti (26%) che non hanno avuto una riacutizzazione, 913 (43%) che ne hanno avuto almeno una moderata ma non ricoverati per riacutizzazione, e 670 (31%) che hanno avuto almeno un ricovero per riacutizzazione. Dei 1538 pazienti che avevano almeno una riacutizzazione da moderata a grave, il 42% ha avuto una riacutizzazione ospedalizzata (Figura 2). In totale, sono stati osservati 1452 eventi riacutizzazioni ospedalizzate.

La Tabella 1 mostra le caratteristiche basali dei pazienti che hanno avuto almeno una riacutizzazione ospedalizzata durante il follow-up rispetto a quelli che non sono stati ricoverati in ospedale. I pazienti con almeno una riacutizzazione ricoverata erano più sintomatici

(tosse, catarro, dispnea, respiro sibilante), avevano lo stato di salute più povero, e riferivano anche di aver avuto con più frequenza sia riacutizzazioni moderate che gravi nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. Limitazione del flusso aereo, capacità di esercizio, dispnea, e l'indice BODE erano significativamente peggiorati, e i livelli circolanti dei biomarkers d'infiammazione erano più alti in questi pazienti.

Il tasso di riacutizzazione ospedalizzata PPPY durante il follow-up è stato di 0,26 (95% CI; 0,23-0,28). Il tasso di ospedalizzazione per BPCO aumenta con l'età avanzata e con il peggioramento della gravità della limitazione del flusso aereo (da ostruzione bronchiale moderata [grado 2]: 0,12 PPPY [95% CI; 0,10-0,15], a ostruzione bronchiale molto grave [grado 4]: 0,54 PPPY [95% CI; 0,44-0,63]) (e-Tabella 1).

Dei 670 pazienti che hanno sofferto almeno di una riacutizzazione ospedalizzata durante il follow-up, 313 pazienti (47%) hanno avuto più di un episodio. Chi aveva avuto un ricovero in ospedale per riacutizzazione di BPCO durante i primi 12 mesi di follow-up ($n = 289$) presentava un significativo aumento del rischio ($p < 0,001$) di ricoveri ospedalieri ripetuti durante il restante follow-up di 2 anni (Figura 3A). Questa tendenza è stata osservata per tutti i gradi di limitazione al flusso aereo.

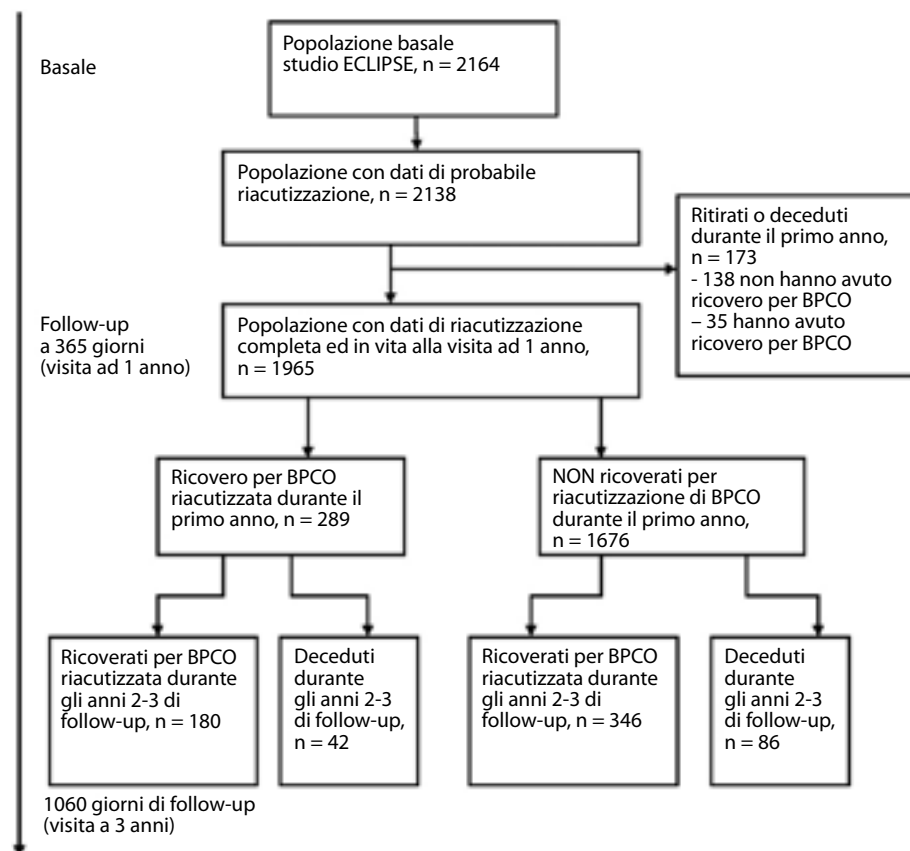
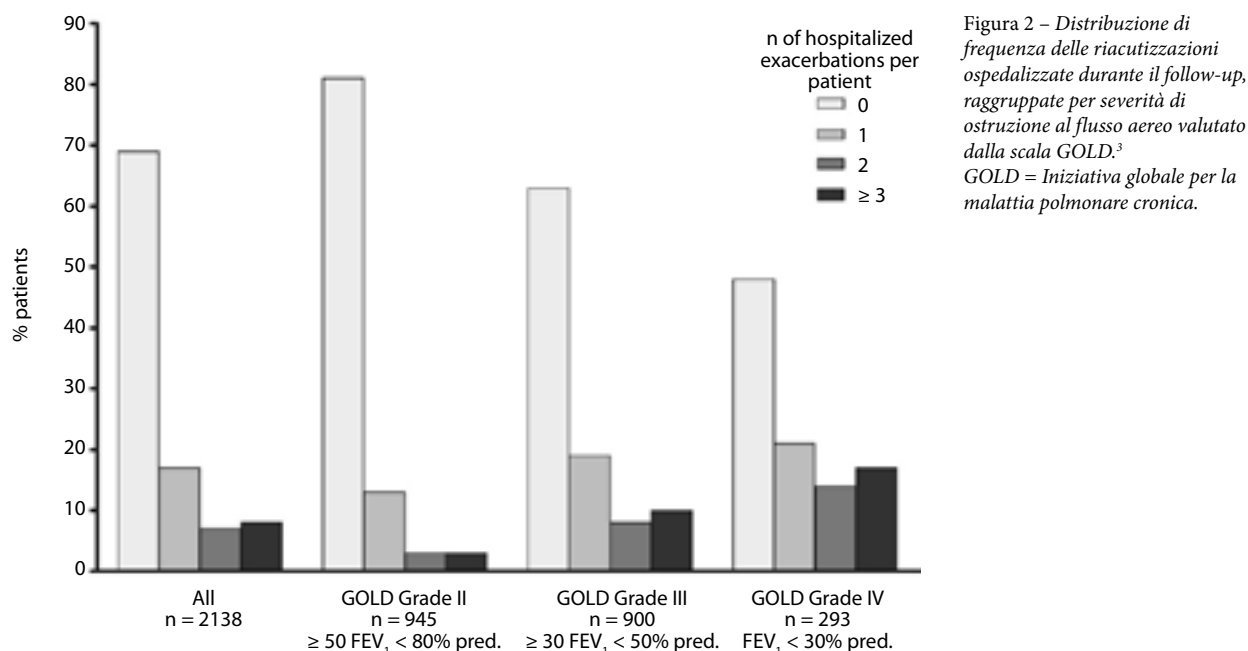


Figura 1 – Diagramma di flusso dello studio. ECLIPSE = valutazione della BPCO longitudinalmente per identificare surrogati endpoint predittivi.



Fattori di rischio per le riacutizzazioni ospedalizzate

Il fattore di rischio più forte per un futuro ricovero per riacutizzazione durante il follow-up prospettico è stato una storia di riacutizzazione ospedalizzata nei 12 mesi precedenti all'entrata nello studio (percentuale di rischio [HR]: 2,71; 95% CI; 2,24-3,29; $p < 0,001$). Altri fattori di rischio significativi includevano il peggior stato di salute, una grave limitazione del flusso aereo, l'età avanzata, un grado di enfisema più elevato, e un aumento della conta dei GB (Tabella 2).

Per indagare quali fattori erano stati associati con la presenza di riacutizzazioni ospedalizzate per la prima volta durante il follow-up, abbiamo ripetuto l'analisi dopo aver escluso i 325 pazienti con BPCO che non avevano riportato alcun ricovero per riacutizzazione nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. Abbiamo identificato una riferita storia di asma, l'uso di ossigeno a casa, ed elevati livelli di fibrinogeno come ulteriori fattori di rischio significativo (Tabella 3).

Infine, l'analisi dei fattori associati con ricorrenti ricoveri per riacutizzazioni in qualsiasi momento durante il follow-up prospettico identificava la gravità della limitazione al flusso (HR: 1,11; 95% CI; 1,06-1,16), e il peggior stato di salute (HR: 1,05; 95% CI; 1,02-1,09), come gli unici fattori di rischio significativi.

Mortalità associata con i ricoveri per riacutizzazione

Durante il follow-up totale, 202 pazienti (9,4%) sono deceduti. Come mostrato nella Figura 3B, abbiamo osservato che la mortalità durante il follow-up è stata

significativamente più alta nei pazienti con BPCO che avevano riportato una o più riacutizzazioni ospedalizzate durante i primi 12 mesi di follow-up (15%), rispetto a quelli senza tale evento (5%) (test dei ranghi logaritmici $p < 0,001$). Questo effetto è stato osservato anche quando si considera l'intero follow-up di 3 anni, ed era indipendente dalla gravità di ostruzione bronchiale (e-Figure 1, 2). Diminuzione significativa della sopravvivenza è stata osservata nelle classi GOLD 2 o 3 di limitazione al flusso aereo ($p < 0,004$ e $p < 0,001$, rispettivamente), ma non in grado 4 ($p = 0,186$).

Discussione

I principali risultati di questo studio sono (1) le riacutizzazioni di BPCO che richiedono il ricovero ospedaliero sono eventi relativamente frequenti che si verificano in circa il 30% dei pazienti durante un follow-up di 3 anni; (2) una storia di ricoveri per riacutizzazione è più predittiva per eventi futuri, e altri fattori di rischio comprendono la gravità della limitazione del flusso aereo, un cattivo stato di salute, evidenza radiologica di enfisema, l'età avanzata, e la presenza di infiammazione sistemica; e (3) una storia di esacerbazioni ospedalizzate predice scarsa sopravvivenza.

Studi precedenti

Il nostro studio completa ed estende precedenti studi per le sue dimensioni più grandi, per la sua natura prospettica e la completezza delle indagini, consentendo lo studio di ampi fattori di rischio rilevanti in una

TABELLA 1] Caratteristiche basali di tutti i pazienti con BPCO inclusi nell'analisi, ulteriormente divisi dal verificarsi o meno di almeno una riacutizzazione ospedalizzata nei 3 anni di follow up

Caratteristiche basali	Coorte di BPCO totale ^a (n = 2138)	Riacutizzazioni ospedalizzate durante il follow-up prospettico		Valore p (0 vs ≥ 1)
		0 (n = 1468)	≥ 1 (n = 670)	
Dati antropometrici				
Età	63 (7)	63 (7)	64 (7)	0,001
Pazienti donne, %	35	35	35	0,857
BMI, Kg/m ²	27 (6)	27 (6)	26 (6)	0,006
Dati clinici				
Fumatori, %	36	37	34	0,199
Tosse cronica, %	49	47	54	0,002
Espettorato cronico, %	51	49	54	0,032
Sibili cronici, %	39	36	46	< 0,001
Dispnea punteggio mMRC ≥ 2	53	46	69	< 0,001
Depressione, punteggio CES-D	11 (9)	11 (9)	13 (9)	< 0,001
Fatica, punteggio FACIT-F	35 (11)	36 (10)	33 (11)	< 0,001
Punteggio totale SGRQ	48 (18)	45 (18)	55 (16)	< 0,001
Hx di reflusso o bruciore di stomaco	26	24	29	0,017
Hx di malattia cardiovascolare (escluso HT), %	33	32	37	0,028
Qualunque riacutizzazione, 12 mesi precedenti la visita basale, %	47	40	64	< 0,001
Riacutizzazione ospedalizzata, 12 mesi precedenti il basale, %	15	9	30	< 0,001
Fisiologia				
FEV ₁ post BD, L	1,35 (0,52)	1,44 (0,53)	1,14 (0,44)	< 0,001
FEV ₁ post BD, % del predetto	48 (16)	51 (15)	42 (14)	< 0,001
Distanza del test del cammino dei 6 minuti, m	370 (121)	383 (122)	341 (116)	< 0,001
Indice BODE	3,2 (2,1)	2,7 (2,0)	4,1 (2,1)	< 0,001
Imaging				
Enfisema, % di LAA, -950 HU	18 (12)	16 (12)	21 (13)	< 0,001
Presenza di enfisema, % > 5% dal radiologo	75	70	85	< 0,001
Infiammazione sistemica				
Conta GB, 10 ⁹ /L	7,9 (2,3)	7,7 (2,2)	8,3 (2,6)	< 0,001
Neutrofili, 10 ⁹ /L	5,2 (2,0)	5,0 (1,8)	5,6 (2,3)	< 0,001
CRP, media [IQR], mg/L	3,2 [1,6-7,1]	3,0 [1,4-6,4]	3,9 [1,8-8,9]	< 0,001
Fibrinogeno, media [IQR], mg/dl	445 [387-512]	437 [381-504]	467 [402-532]	< 0,001
CCL-18, media [IQR], ng/mL	105 [82-136]	103 [80-131]	112 [86-144]	< 0,001

Dati forniti come media [SD] se non diversamente indicato. BD = broncodilatatore; BODE = grado di ostruzione aerea e dispnea, e capacità all'esercizio; CCL-18 = chemochina ligando 18; CES-D = centro per gli studi epidemiologici della scala di depressione (un più alto punteggio significa un più alto grado di sintomi di depressione); CRP = proteina C-reattiva; FACIT-F = valutazione funzionale della terapia delle malattie croniche-questionario della fatica (un più alto punteggio significa meno fatica); HT = trapianto cardiaco; HU = unità Hounsfield; Hx = storia; IQR = intervallo interquartile; LAA = zona più bassa di attenuazione; mMRC = Medical Research Council modificato; SGRQ = Questionario respiratorio di St. George.

^aI dati sulla coorte totale sono stati pubblicati altrove.¹⁰

popolazione.^{11,23-26} È importante sottolineare che la popolazione ECLIPSE è stata reclutata durante la stabilità clinica e, di conseguenza, il futuro follow-up permette di affrontare questioni di incidenza e di storia

naturale della malattia in una vasta popolazione clinica, al contrario di una serie selettiva di pazienti che già sono stati ricoverati in ospedale, un disegno predominante nella letteratura pubblicata.^{11,25,27,28}

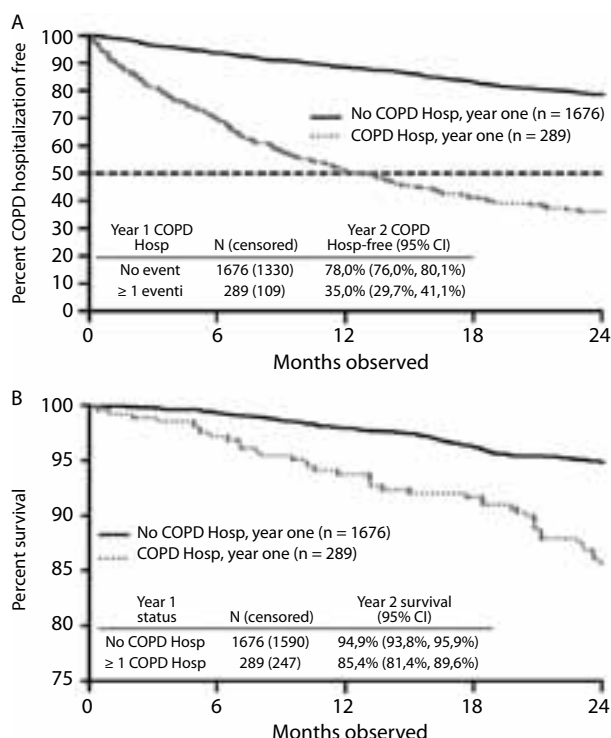


Figura 3 – A, La curva di Kaplan-Meier mostra il rischio di ricorrenti ricoveri per BPCO in pazienti con e senza riacutizzazioni ospedalizzate durante i primi 12 mesi di follow-up. B, La curva di Kaplan-Meier mostra il rischio di mortalità in pazienti con BPCO con e senza riacutizzazioni ospedalizzate durante i primi 12 mesi di follow-up.

Interpretazione dei risultati

Abbiamo trovato che una precedente riacutizzazione ricoverata l'anno prima era il più forte predittore di future riacutizzazioni che richiedevano il ricovero

TABELLA 2] Fattori di rischio basali di riacutizzazioni ospedalizzate durante il follow up

Parametro ^a	HR	HR (95% CI)	Valore p
Ospedalizzazione per BPCO nei 12 mesi precedenti	2,71	(2,24; 3,29)	< 0,001
SGRQ punteggio totale, per incremento di 4 punti	1,08	(1,06; 1,10)	< 0,001
FEV ₁ % del predetto, per caduta del 5% drop	1,12	(1,09; 1,16)	< 0,001
Età, per incremento di 10 aa	1,29	(1,13; 1,46)	< 0,001
Presenza di enfisema, > 5% dal radiologo	1,56	(1,23; 1,27)	< 0,001
Conta dei GB 1 x 10 ⁹ /L	1,15	(1,07; 1,24)	< 0,001

HR = percentuale di rischio. Vedi legenda Tabella 1 e 2 per spiegazione delle abbreviazioni.

^aIl modello è stato corretto per il sesso e lo stato di fumatore al basale (entrambi non significativi). Ordinate per forza di associazione.

TABELLA 3] Fattori di rischio basali di riacutizzazioni ospedalizzate in pazienti con BPCO senza una storia di ricoveri per riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti lo studio

Parametro ^a	HR	HR (95% CI)	Valore p
SGRQ punteggio totale, per incremento di 4 punti	1,08	(1,05; 1,11)	< 0,001
FEV ₁ % del predetto, per caduta del 5% drop	1,11	(1,07; 1,15)	< 0,001
Presenza di enfisema, > 5% dal radiologo	1,71	(1,28; 1,26)	< 0,001
Utilizzo di ossigeno al basale	1,75	(1,30; 2,35)	< 0,001
Storia di asma	1,45	(1,17; 1,79)	< 0,001
Età, per incremento di 10 aa	1,24	(1,07; 1,44)	0,005
Fibrinogen, per 1 log SD	1,15	(1,04; 1,28)	0,008

Vedi legenda Tabella 1 e 2 per spiegazione delle abbreviazioni.

^aIl modello è stato corretto per il sesso e lo stato di fumatore al basale (entrambi non significativi). Ordinate per forza di associazione.

in ospedale. Questo è simile ai risultati precedentemente segnalati nella coorte ECLIPSE in tutte le riacutizzazioni da moderate a gravi.¹⁰ Diversi potenziali meccanismi possono spiegare questa osservazione specificatamente per le riacutizzazioni ospedalizzate, tra cui, tra gli altri, che la funzione polmonare e lo stato di salute possano richiedere diverse settimane per recuperare al basale, o che non possano recuperare affatto in seguito ad una riacutizzazione.²⁹⁻³² L'inattività associata con il ricovero in ospedale può causare perdita e disfunzione di massa muscolare;³³ possono insorgere o peggiorare comorbidità a causa di effetti collaterali del trattamento (ad esempio gli steroidi sistemici inducendo iperglicemia e/o debolezza muscolare)³⁴; i pazienti possono essere esposti alle infezioni nosocomiali³⁵; e il ricovero in ospedale può provocare e/o aggravare la depressione.³⁶

Il grado di limitazione al flusso aereo è stato dimostrato per correlare con la frequenza delle riacutizzazioni sia moderate che gravi¹⁰ e con le esacerbazioni ospedalizzate.³⁷⁻³⁹ Nella nostra coorte, abbiamo anche osservato che il tasso di riacutizzazioni ospedalizzate aumentava con l'aumentare della gravità della limitazione al flusso aereo (Figura 2). È importante notare, tuttavia, che anche il 19% dei pazienti con limitazione del flusso aereo moderato erano stati ricoverati almeno una volta durante il follow-up. Dato che questi pazienti moderati vengono visti principalmente in assistenza primaria,⁴⁰ i nostri risultati indicano che le riacutizzazioni ricoverate rappresentano un enorme onere sanitario ed economico in tutto lo spettro di gravità della malattia.

Analogamente alle analisi di Gudmundsson e coll.⁴¹ abbiamo anche trovato che un peggior stato di salute è associato ad un aumento del rischio di future riacutizzazioni ospedalizzate.⁴² Nel complesso, queste e le nostre osservazioni supportano l'importanza di considerare i sintomi (ad esempio, lo stato di salute) nella valutazione dei pazienti con BPCO, come raccomandato dalle GOLD 2011⁴³ e sostenuta dall'analisi comparativa delle diverse coorti pubblicate.⁴⁴

I nostri dati hanno mostrato un'associazione tra un aumento del rischio di esacerbazioni ospedalizzate e l'estensione dell'enfisema presente alla TC del torace, sia quantitativamente (rapporto percentuale delle zone di attenuazione bassa) o qualitativamente (come determinato dal radiologo). Questi risultati si aggiungono a recenti osservazioni di 1002 pazienti, in cui la presenza di enfisema era associato ad un aumentato rischio di esacerbazioni da moderate a severe,⁴⁵ e suggeriscono che la valutazione del grado delle alterazioni enfisematose nella clinica può identificare un sottogruppo di pazienti ad aumentato rischio di ricoveri per riacutizzazioni.

In un sottogruppo di pazienti senza recente riacutizzazione ricoverata al basale, il fibrinogeno è stato identificato come un ulteriore fattore di rischio futuro di ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni di BPCO. I pathways infiammatori svolgono un ruolo di primo piano nelle riacutizzazioni di BPCO. Il fibrinogeno è stato confermato contribuire in modo indipendente a risultati clinicamente importanti nella BPCO, inclusa l'ospedalizzazione per BPCO.^{46,47} I nostri risultati indicano che i livelli di fibrinogeno sono predittivi di futuri ricoveri per riacutizzazione in assenza di informazioni sulla storia passata di questi eventi. Il fibrinogeno plasmatico è in fase di qualificazione di regolamentazione come fattore di rischio per la mortalità e ospedalizzazione nella BPCO.⁴⁸

Alcuni studi precedenti hanno identificato una frequenza di riacutizzazioni più alta nei pazienti con BPCO con le caratteristiche di asma (sindrome overlap) rispetto a quelli con sola BPCO.⁴⁹⁻⁵¹ A nostra conoscenza, il nostro è il primo che identifica una storia riferita di asma come un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni ricoverate in pazienti con BPCO spirometricamente ben definita.

Infine, i nostri risultati mostrano in una popolazione di pazienti reclutati dalla comunità, che una storia passata di riacutizzazioni ospedalizzate è associata con una sopravvivenza significativamente ridotta,

indipendentemente dalla gravità della limitazione al flusso aereo (Figure 3A, 3B). Questo sottolinea l'importanza di riconoscere i pazienti a rischio di ricoveri per riacutizzazioni.

Punti di forza e limiti

Il nostro studio ha diversi punti di forza e limiti. La dimensione del campione ampio comprensivo dei pazienti indipendentemente dalla loro precedente storia di ricoveri, la sua natura prospettica, un lungo follow-up di 3 anni con completo accertamento della mortalità, la disponibilità di informazioni rispetto all'anno prima dell'ingresso nello studio, e un approccio globale clinico, funzionale, d'imaging e biologico dei partecipanti, sono tutti punti di forza chiari. D'altra parte, riconosciamo che i nostri risultati non possono essere immediatamente generalizzabili a tutta la popolazione in assistenza primaria di pazienti con COPD perché nel nostro studio, i pazienti sono stati reclutati principalmente dalle cliniche polmonari. Dato che non abbiamo raccolto eventi di polmonite, non possiamo fare affermazioni o accertare un possibile impatto di casi misti di esacerbazioni polmonari non riconosciute sulla stima della presenza e dei risultati delle riacutizzazioni.⁵² Infine, lo studio ECLIPSE è stato condotto in paesi diversi, che possono avere diverse politiche di ospedalizzazione e possono seguire (leggermente) diverse strategie di trattamento. Per esplorare questa possibilità, abbiamo analizzato il sottoinsieme di dati raccolti da tre paesi che contribuiscono alla maggior parte dei pazienti (Stati Uniti, Regno Unito, e Norvegia) e non abbiamo trovato differenze significative tra questi paesi nell'incidenza di esacerbazioni ospedalizzate (e-Tabella 2), suggerendo che, se non altro, questo effetto è probabilmente piccolo.

In conclusione, questo studio osservazionale prospettico di 3 anni di una vasta popolazione clinica di pazienti con BPCO mostra che le riacutizzazioni di BPCO che richiedono il ricovero in ospedale sono comuni, spesso ricorrenti, e che contribuiscono a una sopravvivenza sostanzialmente ridotta. I pazienti con BPCO che sono ad alto rischio di ricoveri per riacutizzazioni sono quelli con una precedente storia di riacutizzazioni ospedalizzate, una peggiore limitazione del flusso aereo, e scarso stato di salute. Altri fattori di rischio da considerare comprendono l'età avanzata, l'estensione di enfisema, precedente storia di asma, e la presenza di infiammazione sistemica. Questi reperti possono avere importanti implicazioni per la gestione, il monitoraggio e la prognosi dei pazienti con BPCO.

Riconoscimenti

Contributo degli autori: H. M. ha avuto pieno accesso ai dati dello studio e si assume la responsabilità per l'integrità dei dati e l'accuratezza dell'analisi dei dati, anche e soprattutto gli effetti negativi, e ha lavorato come autore principale; H. M., D.J.M. e N. I. hanno contribuito alla stesura del manoscritto; H. M., D. J. M., N. L., J. V., J. R. H., J. A. W., A. Augusti, e A. Anzueto hanno contribuito all'ideazione e alla progettazione dello studio; H. M. e N. L. hanno contribuito all'analisi dei dati; H. M., D. J. M., N. L., J. V., J. R. H., J. A. W., P. B., A. Augusti, e A. Anzueto hanno contribuito all'interpretazione dei dati, alla revisione critica del manoscritto, e hanno approvato la versione definitiva.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: Drs Müllerova e Locantore sono impiegati GlaxoSmithKline plc, lo sponsor dello studio. Dr Vestbo ha ricevuto compensi per la consultazione da AstraZeneca plc, Bioxydyn Ltd, Boehringer-Ingelheim GmbH, Chiesi Pharmaceuticals Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, Pfizer Inc., e Takeda Pharmaceutical Co Ltd. Ha inoltre ricevuto commissioni universitarie (tra cui il servizio su agenzie oratori) da AstraZeneca plc, Boehringer-Ingelheim GmbH, Chiesi Pharmaceuticals Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG e Takeda Pharmaceutical Co Ltd; e sostegno alla ricerca da GlaxoSmithKline plc. La sua istituzione ha ricevuto ricerca da GlaxoSmithKline plc. Ha anche ricevuto una sovvenzione senza condizioni nel 1985 da una fondazione di beneficenza completamente finanziata dalla Scandinavian Tobacco Company. La Moglie del Dr Vestbo ha lavorato nell'industria farmaceutica, tra cui GlaxoSmithKline plc. Il Dr Hurst ha avuto il sostegno di GlaxoSmithKline plc per partecipare agli incontri ECLIPSE e ha ricevuto i pagamenti per le lezioni e riporta le tasse personali da AstraZeneca plc, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim GmbH, Chiesi Pharmaceuticals Inc, GlaxoSmithKline plc, e Pfizer Inc. Dr Wedzicha ha ricevuto onorari per conferenze e/o per la partecipazione ad organi consultivi da Almirall SA, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim GmbH, Chiesi Pharmaceuticals Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, Takeda Pharmaceutical Co Ltd, Pfizer Inc., e Vectura Group plc, e ha ottenuto sovvenzioni per il finanziamento della ricerca per il suo dipartimento da Chiesi Pharmaceuticals Inc, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, Takeda Pharmaceutical Co Ltd, e Johnson e Johnson. Dr Bakke ha ricevuto compensi per lezioni da AstraZeneca plc, GlaxoSmithKline plc, e Nycomed International Management GmbH, e ha partecipato a studi di ricerca clinica sponsorizzati da Boehringer-Ingelheim GmbH, GlaxoSmithKline plc, e Pfizer Inc. Dr Augusti ha ricevuto spese di consulenza, spese per la partecipazione alle attività di revisione, e il supporto per i viaggi da GlaxoSmithKline plc per questo lavoro, è un membro del consiglio di Almirall SA, AstraZeneca plc, Boehringer-Ingelheim GmbH, Esteve, GlaxoSmithKline plc, Novartis AG, Nycomed International Management GmbH, e Roche (F. Hoffmann-

La Roche AG), e ha ricevuto i pagamenti per le lezioni e/o relazioni da Almirall SA, AstraZeneca plc, Boehringer-Ingelheim GmbH, Esteve, GlaxoSmithKline plc, e Nycomed International Management GmbH; e la sua istituzione ha ricevuto sovvenzioni da Almirall SA, GlaxoSmithKline plc, e Nycomed International Management GmbH. Dr Anzueto è un consulente e speaker per AstraZeneca plc, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim GmbH, Forest Laboratories Inc, e GlaxoSmithKline plc. Il Dr Maselli ha riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Lo sponsor dello studio non ha alcuna restrizione per quanto riguarda le dichiarazioni rese nel documento finale. Il colore delle figure e le spese di elaborazione del materiale supplementare sono stati pagati dalla GlaxoSmithKline plc.

Collaboratori: Ricercatori principali e centri partecipanti in ECLIPSE (NCT00292552, SC0104960): Yavor Ivanov, MD; Kosta Kostov, MD; Jean Bourbeau, MD; Mark Fitzgerald, MD; Paul Hernández, MD; Kieran Killian, MD; Robert Levy, MD; Francois Maltais, MD; Denis O'Donnell, MD; Jan Krepelka, MD; Jørgen Vestbo, MD; Emiel F. M. Wouters, MD; Dean Quinn, MD; Per Bakke, MD, PhD; Mitja Kosnik, MD, PhD; Alvar Agusti, MD, PhD; Yuri Feschenko, MD; Volodymyr Gavrisiuk, MD; Lyudmila Yashina, MD; William MacNee, MBChB, MD; S. David Singh, MD; Jadwiga Wedzicha, MD; Antonio Anzueto, MD; Sidney Braman, MD; Richard Casaburi, PhD, MD; Bart Celli, MD; Glenn Giessel, MD; Mark Gotfried, MD; Gary Greenwald, MD; Nicola Hanania, MD; Don Mahler, MD; Barry Make, MD; Stephen Rennard, MD; Carolyn Rochester, MD; Paul Scanlon, MD; Dan Schuller, MD; Frank Sciruba, MD; Amir Sharafkhan, MD; Thomas Siler, MD; Edwin Silverman, MD, PhD; Adam Wanner, MD; Robert Wise, MD; Richard Zu Wallack, MD. Steering Committee: Per Bakke, MD, PhD; Harvey Coxson, PhD; Lisa Edwards, PhD; David Lomas, MD, PhD; William MacNee, MBChB, MD; Edwin Silverman, MD, PhD; Ruth Tal-Singer, PhD (co-chair); Jørgen Vestbo, MD (co-chair); Julie Yates, PhD. Scientific Committee: Alvar Agusti, MD, PhD; Peter Calverley, MD; Bartolome Celli, MD; Courtney Crim, MD; Bruce Miller, PhD; William MacNee, MBChB, MD (chair); Stephen Rennard, MD; Ruth Tal-Singer, PhD; Emiel Wouters, MD.

Altri contributi: Gli autori ringraziano i partecipanti per la loro disponibilità a contribuire alla ricerca medica.

Ulteriori informazioni: Le e-Figure ed e-Tabelle sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

Bibliografia

1. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-773.
2. National Institutes of Health. Morbidity and mortality: 2009 chart book on cardiovascular, lung and blood diseases.

National Institutes of Health website. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook_508.pdf. Published 2009. Accessed on August 13, 2013.

3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-555.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128.
5. Tanabe N, Muro S, Hirai T, et al. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1653-1659.
6. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-852.
7. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-1192.
8. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD*. 2012;9(2):131-141.
9. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al; ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-873.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.
11. Bahadori K, Fitzgerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):241-251.
12. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010;103(11):817-829.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
14. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest*. 2007;132(2):456-463.
15. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients

- compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002; 94(2):528-538.
16. Radloff L. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401.
17. Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ, Hennessy KM. Standardized respiratory questionnaires: comparison of the old with the new. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119(1):45-53.
18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1): 111-117.
19. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
20. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-1072.
21. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE*. 2012;7(5): e37483.
22. Agustí A, Calverley PM, Celli B, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
23. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):158-164.
24. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HS, Pearson MG, Roberts CM; British Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit (CEEu). Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Effect of age related factors and service organisation. *Thorax*. 2006;61(10):843-848.
25. Roberts CM, Stone RA, Lowe D, Pursey NA, Buckingham RJ. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations. *COPD*. 2011;8(5):354-361.
26. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81-89.
27. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142(5): 1126-1133.
28. Lash TL, Johansen MB, Christensen S, et al. Hospitalization rates and survival associated with COPD: a nationwide Danish cohort study. *Lung*. 2011;189(1): 27-35.
29. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-1613.
30. Spencer S, Jones PW; GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58(7):589-593.
31. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003;48(12):1204-1213.
32. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101(6): 1305-1312.
33. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation: a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1184-1192.
34. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative study group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941-1947.
35. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*. 2003;290(22):2985-2991.
36. Papaioannou AI, Bartzziokas K, Tsikrika S, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41(4):815-823.
37. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, et al. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med*. 2004;98(2):178-183.
38. Lusuardi M, Lucioni C, De Benedetto F, Mazzi S, Sanguinetti CM, Donner CF. GOLD severity stratification and risk of hospitalisation for COPD exacerbations. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69(4): 164-169.
39. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66(7):585-590.
40. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respir Med*. 2011;105(1): 57-66.
41. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J*. 2005;26(3): 414-419.
42. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):680-685.
43. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
44. Agustí A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1391-1401.
45. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al; COPDGen Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGen study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-282.
46. Mannino DM, Valvi D, Mullerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative US cohort. *COPD*. 2012;9(4):359-366.
47. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):210-215.
48. Casaburi R, Celli B, Crapo J, et al. The COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC). *COPD*. 2013;10(3):367-377.
49. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107(7):1053-1060.
50. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):187-192.
51. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al; COPDGen Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
52. Steer J, Norman EM, Afolabi OA, Gibson GJ, Bourke SC. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012;67(2):117-121.

L'endurance del quadricipite è ridotta nella BPCO?

Una revisione sistematica

Rachael A. Evans, MBChB, PhD; Eric Kaplovitch, MD; Marla K. Beauchamp, PhD; Thomas E. Dolmage, MSc; Roger S. Goldstein, MBChB, FCCP; Clare L. Gillies, PhD; Dina Brooks, PhD; Sunita Mathur, PhD

BACKGROUND: Sebbene nei pazienti con BPCO il profilo aerobico del muscolo quadricipite sia ridotto, ci sono evidenze contrastanti riguardo il fatto che ciò ne determini una ridotta resistenza. Abbiamo quindi effettuato una revisione sistematica degli studi che confrontano l'endurance del quadricipite di pazienti con BPCO con quella di controlli sani.

METODI: Sono stati individuati studi di rilievo cercando in sei database elettronici (1946-2011). Dopo che gli abstract sono stati esaminati in modo indipendente da due revisori, è stato acquisito il testo completo degli articoli. I risultati sono stati combinati in una metanalisi con il modello degli effetti casuali, ed un modello di metaregressione è stato applicato per determinare l'influenza del tipo di misurazione.

RISULTATI: I dati sono stati estratti da 21 studi coinvolgenti 728 pazienti con BPCO e 440 controlli sani. La resistenza del quadricipite era ridotta nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani (differenza media standardizzata, 1,65 [CI, 1,02-1,30]; $p < 0,001$) con una riduzione di 44,5 s (4,5-84,5 s; $p = 0,029$) nei pazienti con BPCO (effetto importante) se misurato con tecnica di stimolazione indotta. La relazione tra l'endurance del quadricipite in pazienti con BPCO e controlli sani non differiva quando si comparavano tecniche di stimolazione indotta rispetto a quelle di contrazione muscolare volontaria o quando erano intraprese attività a bassa o alta intensità. La differenza di endurance del quadricipite tra pazienti con BPCO e controlli sani non era influenzata né dalla tecnica di misurazione (stimolazione indotta o non) ($p = 0,22$), né dall'intensità dell'attività intrapresa (bassa o alta) ($p = 0,44$).

CONCLUSIONI: La resistenza dei quadricipiti è ridotta nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani, indipendentemente dall'attività svolta.

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:27-38

Manoscritto ricevuto il 4 maggio 2014; revisione accettata il 22 settembre 2014; pubblicato online in originale il 23 ottobre 2014.

ABBREVIAZIONI: MVC = maximal voluntary contraction; SMD = standardized mean difference

AFFILIAZIONI: Department of Respiratory Medicine (Drs Evans, Kaplovitch, Beauchamp, Goldstein, Brooks, and Mathur and Mr Dolmage), West Park Healthcare Centre, Toronto, ON, Canada; the Department of Medicine (Drs Evans, Kaplovitch, and Goldstein) and the Department of Physical Therapy (Drs Beauchamp, Goldstein, Brooks, and Mathur), University of Toronto, Toronto, ON, Canada; the Department of Physical Medicine and Rehabilitation (Dr Beauchamp), Harvard Medical School, Spaulding Rehabilitation

Hospital, Cambridge, MA; and the Department of Infection, Immunity and Inflammation (Dr Evans) and the Department of Health Sciences (Dr Gillies), University of Leicester, Leicester, England.

SUPPORTO FINANZIARIO: Il dott. Evans è stato sostenuto dall'Istituto Nazionale per la ricerca Clinica.

CORRISPONDENZA: Rachael Evans, MBChB, PhD, Department of Respiratory Medicine, Glenfield Hospital, Leicester, LE3 9QP, England; e-mail: rachael.evans@uhl-tr.nhs.uk

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-1079. CHEST 2015; 147(3):673-684

L'alterazione del muscolo scheletrico è una complicanza extrapolmonare riconosciuta della BPCO e colpisce soprattutto i muscoli più grandi coinvolti nella locomozione.^{1,2} Sebbene le cause precise ed i meccanismi alla base non siano ancora chiari, sono stati implicati il decondizionamento derivante dall'inattività, lo stato di infiammazione sistemica, lo stress ossidativo, l'ipossiemia e l'uso di steroidi (tutti peggiorati dall'aumento della severità di malattia).^{1,3} La riduzione della massa e della forza del muscolo quadricipite nella BPCO⁴ è stata associata ad una più alta mortalità^{5,6} morbidità ed ad un numero maggiore di ospedalizzazioni.⁷

Ci sono anche considerevoli evidenze sulla riduzione della capacità ossidativa del muscolo scheletrico nella BPCO principalmente per una riduzione delle fibre di tipo I a livello delle striature trasversali del muscolo quadricipite, cui si associa una riduzione della concentrazione degli enzimi ossidativi, della densità mitocondriale e della densità di capillari.^{8,9} Tali alterazioni, insieme, contribuiscono alla intolleranza all'esercizio.¹⁰⁻¹² Tali adattamenti sono associati ad una perdita del profilo aerobico del muscolo. Ciò è esemplificato dall'esercizio in bicicletta, durante il quale le richieste di energia del muscolo non possono essere soddisfatte con un conseguente declino della fosfocreatinina e della adenosina 3'-fosfato a livelli molto bassi di attività.¹² Gli esercizi full-body, come il tappeto o la cyclette incrementale, non permettono di quantificare il contributo dei muscoli periferici alla ridotta capacità aerobica in quanto quest'ultima può anche essere attribuita a limitazioni ventilatorie¹³ e ad una redistribuzione della gittata cardiaca ai muscoli respiratori.¹⁴ Quindi per determinare le conseguenze funzionali delle modifiche cellulari

osservate nei muscoli degli arti dei pazienti con BPCO, sono necessarie attività che coinvolgano limitatamente questi distretti.

L'endurance e la fatica muscolare del quadricipite (il muscolo che estende il ginocchio) sono state misurate nei pazienti con BPCO con varie tecniche. L'endurance muscolare è stata definita come la capacità del muscolo di svolgere un lavoro ripetuto e di resistere alla fatica mentre la fatica muscolare è definita come la ridotta capacità del muscolo di generare forza.¹⁵ L'affaticamento muscolare è la risultante del deterioramento in uno o più punti lungo la via della contrazione muscolare (Figura 1). Poiché al variare delle attività sono coinvolti aspetti diversi di questa via, il protocollo di misura prescelto (tipo, intensità, frequenza, il ciclo di lavoro) può avere un effetto importante sul risultato dello studio.¹⁶ Diversi approcci sono stati utilizzati per misurare i due concetti correlati di endurance e fatica muscolare nella BPCO, con risultati variabili.¹⁷⁻¹⁹ Di conseguenza, non si sa precisamente se l'endurance del muscolo quadricipite è ridotta nei pazienti con BPCO e come differenti protocolli di misura possano influenzare l'interpretazione dei risultati.

L'obiettivo primario di questo studio è stato risolvere l'incertezza presente sul fatto che l'endurance del muscolo quadricipite sia ridotta nei pazienti con BPCO rispetto ad i controlli sani e quantificare la differenza. Obiettivi secondari sono stati descrivere le metodiche segnalate per misurare l'endurance del muscolo quadricipite, e determinare se la severità di malattia influenza la relazione tra endurance muscolare nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani.

Materiali e metodi

Disegno di studio

Abbiamo effettuato una revisione sistematica degli studi che confrontano la resistenza del quadricipite tra pazienti BPCO e soggetti sani; il nostro studio è stato effettuato secondo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²⁰ In quanto revisione sistematica non si è resa necessaria un'approvazione da parte di un comitato etico.

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi gli studi coinvolgenti pazienti con BPCO e qualsiasi misura dell'endurance del quadricipite. Era richiesto il confronto con individui sani. Sono stati reclutati articoli in ogni lingua e se necessario tradotti in inglese. Ricerche in letteratura sono state condotte selezionando le referenze dalle revisioni rilevanti e dalle linee guida internazionali.²

Strategie di ricerca

Banche dati elettroniche rilevanti sono state cercate dall'inizio ad Agosto 2013: PubMed, EMBASE, CINAHL, Pedro, Ovidio MEDLINE,

e la Cochrane Library. Un esempio della strategia di ricerca utilizzata è la seguente: (COPD o Chronic pulmonary disease o chronic obstructive lung disease o pulmonary emphysema o chronic air flow limitation o chronic air flow obstruction o chronic obstructive air way disease o COAD) e (quadricipite o knee extensor o lower limb o leg o knee o thigh) e (endurance o contractile fatigue o muscle fatigue o muscle contraction). La strategia di ricerca completa è resa disponibile da parte degli autori.

Selezione degli studi

Dopo che i doppietti sono stati rimossi, gli abstract di tutte le citazioni identificate sono state esaminati in modo indipendente da due revisori (R.A.E. e E.K.). Il testo completo è stato analizzato se uno dei due revisori riteneva lo studio eleggibile. Tale testo era quindi rivisto da R.A.E. e il parere finale di inclusione fornito da SM.

Estrapolazione dei dati

Due revisori (E.K. e M.K.B.) hanno effettuato l'estrazione dei dati, che sono stati controllati e, quando necessario, sottoposti ad un terzo revisore (R.A.E.) (vedi la sezione dell'analisi statistica). I principali dati demografici, spirometria, dettagli del disegno dello studio, e i risultati

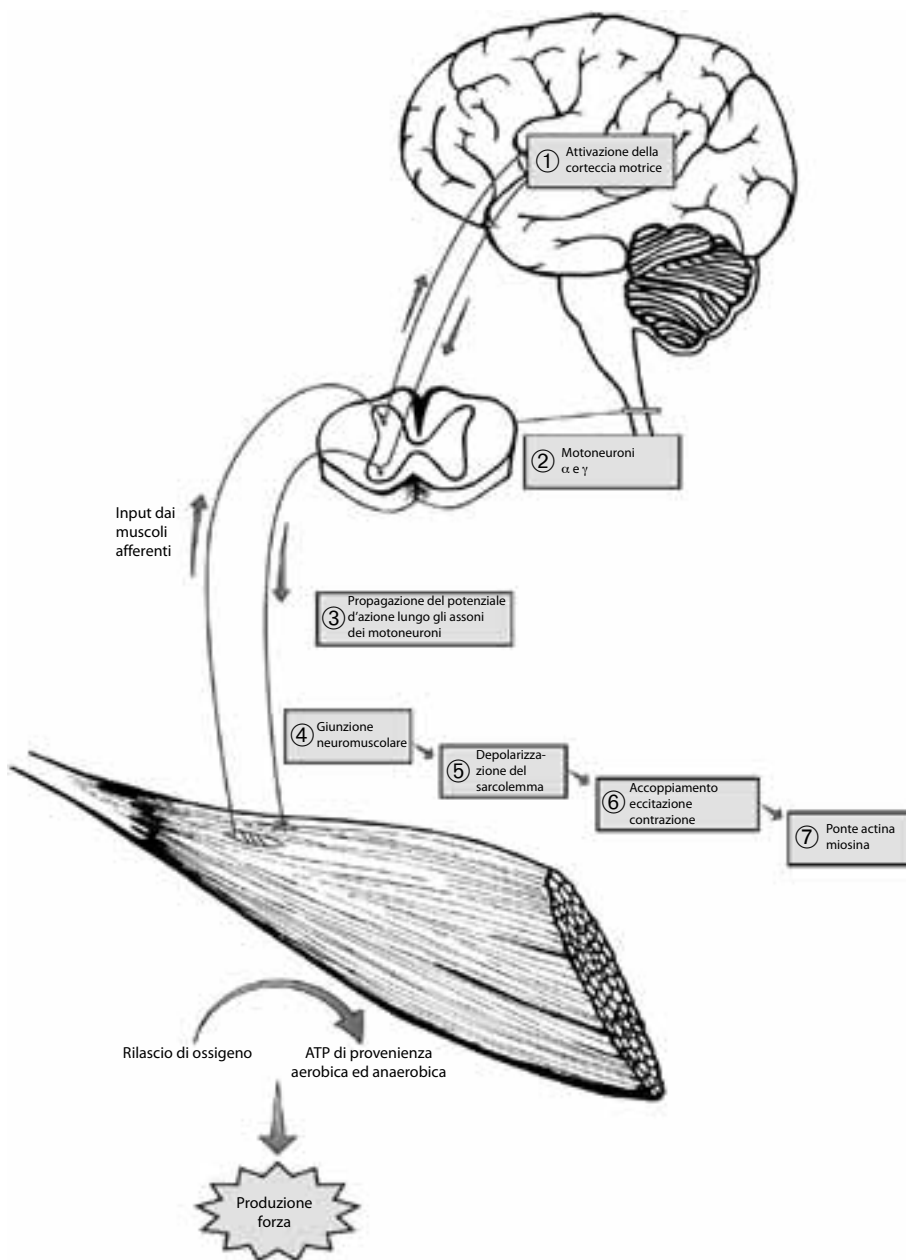


Figura 1 – Via coinvolta nella contrazione muscolare. ATP = adenosina tri-fosfato; O_2 = ossigeno.

della valutazione sono stati estratti utilizzando un modulo standardizzato. Sono stati contattati gli autori dello studio quando necessari ulteriori dati.

Misure di outcome: La misura primaria di outcome è stata l'endurance del quadricipite. L'unità di misura variava in base al tipo di misurazione utilizzata. All'inizio abbiamo incluso ciascun tipo di misura dell'endurance, sia la contrazione sostenuta che intermittente, sia il movimento isometrico che isocinetico, e l'intensità (la % massima di contrazione volontaria [MVC]), misurata sia durante la stimolazione muscolare indotta che non. Negli studi in cui erano state effettuate sia misurazioni indotte che non sono stati presi entrambi i dati. Sono stati invece esclusi gli studi che valutavano esercizi con una prevalente limitazione ventilatoria. Per esempio, studi in cui lo scopo dell'esercizio era ridurre l'attività muscolare totale, come la cyclette a gamba singola o il training di estensione del ginocchio ad alta intensità, ma la limitazione all'esecuzione dell'esercizio era causata

principalmente dall'alterato profilo ventilatorio, sono stati esclusi. In definitiva i lavori esclusi sono stati quelli in cui la ventilazione media al picco (L/min) era $> 80\%$ della ventilazione massima volontaria alla fine del test in esecuzione. Un'attività ad alta intensità è stata definita come quella coinvolgente una contrazione al 50% dell'MVC.²¹ L'indice forza-tempo è stato usato per quantificare il tempo di resistenza al di sopra di un range di potenza quando in uso più versioni di un protocollo simile. Ciò dà un modo per correlare la fatica del sistema muscolare alla correlata richiesta di energia dell'esercizio, in valore assoluto o in percentuale di lavoro. La richiesta energetica totale può essere correlata al tasso di forza relativa accumulata, il prodotto della forza generata per la durata della produzione della forza. L'indice forza-tempo è stato plottato verso il tempo di resistenza, lì dove l'indice forza-tempo = (forza di contrazione x massima contrazione volontaria) x il ciclo di lavoro, e il ciclo di lavoro è il prodotto della durata della contrazione per la durata totale del ciclo.

Valutazione della qualità

La qualità degli studi è stata valutata da due revisori indipendenti (E.K. e R.A.E.) in base alle componenti rilevanti della checklist fatta da Downs e Black.²² In caso di disaccordo è subentrato un terzo revisore (S.M.).

Analisi statistica

Per ogni studio è stata calcolata sia la differenza media standardizzata (DMSs) che la SEs. La DMS è stata usata per la metanalisi di studi che valutavano lo stesso out-come ma espresso con unità di misure diverse. Essa esprime l'entità dell'effetto dell'intervento in ogni studio in base alla variabilità osservata in quello studio e si calcola dal rapporto della differenza delle medie delle misure del parametro valutato nei due gruppi (pazienti e controlli) con la deviazione

standard (DS). Quando nei singoli studi la popolazione era suddivisa in sottogruppi (es. in base al sesso), i dati sono stati combinati per ottenere un singolo risultato. Le deviazioni standard erano calcolate se in origine presenti come SE usando l'equazione $SD = SE \times \sqrt{n}$, dove n rappresenta l'ampiezza del campione. Una meta analisi con modello degli effetti casuali è stata condotta per combinare i risultati dei 21 studi. Inoltre una metanalisi separata è stata effettuata per gli studi di contrazione muscolare indotta per valutare l'effetto della eterogeneità degli studi in termini di tecnica di misura, e per la dimensione dell'effetto è stato calcolato il coefficiente d di Cohen. Un modello di meta regressione è stato messo in atto per valutare l'influenza del tipo di misura (a bassa o alta intensità) e della severità di malattia studiata in base alla relazione tra la resistenza muscolare in pazienti con BPCO rispetto a quella di controlli sani.

Risultati

Identificazione degli studi

La Figura 2 riassume come gli studi sono stati definiti eleggibili. Di 349 studi, 25 hanno paragonato la resistenza del quadricipite del paziente con BPCO a quella dei controlli sani. Due studi, uno francese ed uno cinese sono stati tradotti (l'ultimo è stato incluso nella metanalisi finale). Quattro (88 pazienti e 79 controlli) sono stati esclusi a causa dell'assenza di dati che non erano a disposizione degli autori.²⁴⁻²⁷ I dati sono stati quindi estratti da 21 studi^{17,18,28-46}; la popolazione di studio era composta da 728 pazienti con BPCO (71,2% maschi, età media 65,1 anni, FEV₁, 41,5% del

predetto, IT 41,7%) e 440 controlli sani (67,8% maschi, età media 63,5 anni; FEV₁ 103,2% del predetto; IT 80%). L'IT non era segnalato in 9 studi, mentre in uno mancava il FEV₁ % del predetto. In 18 studi su 21 erano stati esclusi soggetti con comorbidità che potessero influenzare l'endurance del quadricipite: cardiovascolari ($n = 18$), renali ($n = 8$), endocrine ($n = 14$), epatiche ($n = 7$), ortopediche ($n = 7$) e neurologiche ($n = 3$). La lunghezza del quadricipite era stata misurata in tutti gli studi ed in 16 era significativamente ridotta.

Descrizione delle tecniche utilizzate

Le diverse tecniche utilizzate per misurare l'endurance muscolare sono descritte nella Tabella 1. Cinque studi includevano misure di contrazione muscolare indotta e dei 16 che utilizzavano misure di contrazione volontaria, 10 coinvolgevano attività ad alta intensità.

Valutazione della qualità

La valutazione della qualità di ogni studio è riportata in Tabella 2. Gli score di qualità sono tendenzialmente bassi a causa dei dati insufficienti sul reclutamento, sui tassi di drop-out e a causa della modalità in cieco. Da notare che gli studi partecipanti non erano tutti chiaramente descritti, in cinque i dati spirometrici dei controlli sani non erano riportati. L'end-point finale di otto di essi era comparare la resistenza muscolare di pazienti con BPCO a quella dei controlli sani.

Endurance del quadricipite di pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani

In base ai risultati dei 21 studi, la resistenza del quadricipite è ridotta nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani (SMD 1,16 [95% CI; 1,02-1,30] in favore dei controlli, $p < 0,001$), come mostrato in Figura 3. In questa metanalisi una differenza media standardizzata positiva ha mostrato che i controlli hanno una mi-

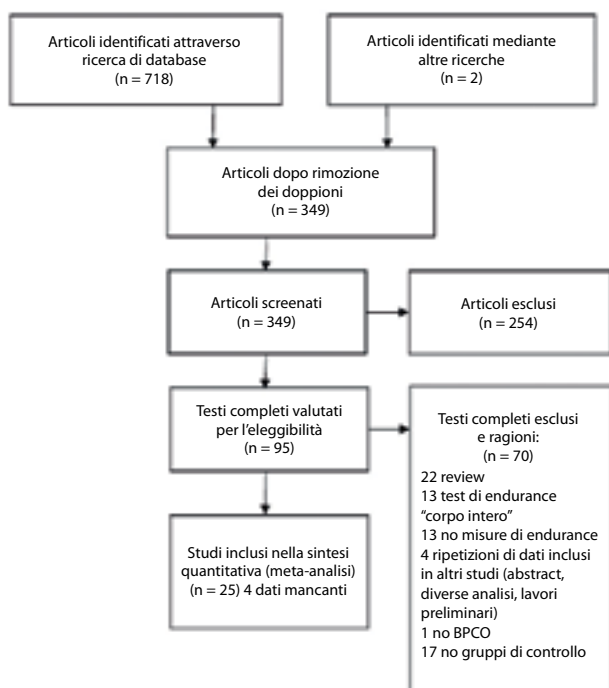


Figura 2 – Diagramma di flusso della ricerca bibliografica secondo le linee guida PRISMA (elementi di segnalazione principali per meta-analisi e review).

TABELLA 1] Descrizione delle misure utilizzate per ogni singolo studio e valutazione di qualità

Studio	Numeri		Contrazione	Misura	Outcome primario	Intensità del lavoro ^a	Misure secondarie
	BPCO	Sani					
Allaire e coll. ²⁸	29	18	Isometrica sostenuta	60% MVC	Limite T	Alta	EMG
Borghi-Silva e coll. ²⁹	24	18	Isocinetica ripetuta	MVCs al 60%/s per 1 minuto	Indice di fatica (sopra il minuto)	Alta	Nil
Coronell e coll. ³⁰	36	39	Dinamica ripetuta ^b	10% MVC, duty cycle: 2 s: 3 s (40%) 12 contrazioni al min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	EMG
Couillard e coll. ³¹	11	12	Dinamica ripetuta	40% MVC, duty cycle: 2 s: 3 s (40%) 12 contrazioni al min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	EMG
Couillard e coll. ³²	12	10	Dinamica ripetuta	30% MVC, duty cycle: 2 s: 3 s (40%) 6 contrazioni al min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	forza di contrazione
Franssen e coll. ³³	87	28	Isocinetica ripetuta	15 MVCs al 90%/s	Indice di fatica (riduzione nella forza di contrazione)	Alta	Nil
Jackson e coll. ^{34,c}	36	36	Isometrica ripetuta	Stimolazione magnetica 20% MVC	Indice di fatica	N/A	N/A
Janaudis-Ferreira e coll. ¹⁷	41	52	Isocinetica ripetuta	1000 MVC o fino all'esaurimento a 90%/s	Indice di fatica (sopra i primi 30 MVC)	Alta	Nil
Ju and Chen ⁴⁶	71	60	Isometrica sostenuta	60% MVC	Limite T	Alta	forza di contrazione
Koechlin e coll. ³⁵	10	7	Dinamica ripetuta	40% MVC, duty cycle: 2 s: 3 s (40%) 12 contrazioni al min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	Nil
Malaguti e coll. ³⁶	39	17	Isocinetica ripetuta	30 MVCs al 300%/s	Lavoro totale/massa muscolare	Alta	Nil
Man e coll. ^{37, c}	18	16	Isometrica ripetuta	Stimolazione magnetica 30% MVC	Limite T al 70% della riduzione di forza	N/A	N/A
Natanek e coll. ^{38, c}	99	24	Isometrica ripetuta	Stimolazione magnetica 20% MVC	Limite T al 80% della riduzione di forza	N/A	N/A
Natanek e coll. ^{39, c}	38	23	Isometrica ripetuta	Stimolazione magnetica 20% MVC	Limite T al 80% della riduzione di forza	N/A	N/A
Orozco-Levi e coll. ⁴⁰	14	7	Dinamica ripetuta	10% MVC, duty cycle: 2 s: 3 s (40%), 12 contrazioni al min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	EMG
Rabinovich e coll. ⁴¹	15	7	Isocinetica ripetuta	30 MVCs al 90%/s	Lavoro totale/massa muscolare	Alta	Nil
Swallow e coll. ^{42, c}	8	8	Isometrica ripetuta	Stimolazione magnetica 30% MVC	Limite T al 70% della riduzione di forza	N/A	N/A
Vilaro e coll. ⁴⁵	16	6	Isocinetica ripetuta	30 MVCs al 90%/s	Lavoro totale/massa muscolare	Alta	MRS
van den Borst e coll. ⁴³	29	15	Isocinetica ripetuta	30 MVCs al 90%/s	Indice di fatica (riduzione nella forza di contrazione)	Alta	Nil
Van't Hul e coll. ⁴⁴	89	31	Isocinetica ripetuta	20% MVC, 30 rip/min fino ad esaurimento	Limite T	Bassa	EMG
Zattara-Hartmann e coll. ¹⁸	6	6	Isometrica sostenuta	80% MVC	Limite T	Alta	EMG

L'indice di fatica è la perdita della forza sia in un determinato intervallo di tempo che per contrazione; EMG = elettromiografia; MRS = risonanza magnetica spettroscopica; MVC = contrazione volontaria massima; N/A = non applicabile; Limite T = tempo di endurance fino all'esaurimento; rip/min = ripetizioni/minuto.

^aAlta intensità definita come attività coinvolgenti attivazioni al > 50% MVC.

^bContrazione dinamica ripetuta eseguita con attrezzatura da palestra.

^cUsata unicamente una tecnica di contrazione non volontaria.

TABELLA 2] Analisi di qualità degli studi evidenziati dalla review sistematica

	Gli outcomes principali sono descritti chiaramente?	Le caratteristiche dei partecipanti sono chiaramente descritte?	La distribuzione dei principali fattori di confondo in ogni gruppo di soggetti sono chiaramente descritte?	I risultati principali sono chiaramente descritti?	Lo studio stima la variabilità random nei dati per l'outcome primario?	Le caratteristiche dei pazienti persi al follow-up sono descritte?	Il valore di probabilità attuale è stato riportato per ogni outcome?	I pazienti invitati a partecipare allo studio erano rappresentativi della popolazione da cui erano stati reclutati?	Erano i pazienti preparati a partecipare a rappresentativi della popolazione da cui erano stati reclutati?	È stato fatto un tentativo per in cieco misurando i principali outcomes dell'intervento?	I principali outcome di misura utilizzati erano accurati (Validi e affidabili)?	Era presa in considerazione la perdita dei pazienti durante il follow up?	Score globale (Tot. 12)
Studio													
Allaire e coll. ²⁸	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	7
Borghi-Silva e coll. ²⁹	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Sì	Non determinabile	8
Coronell e coll. ³⁰	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Couillard e coll. ³¹	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	5
Couillard e coll. ³²	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Franssen e coll. ³³	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	7
Jackson e coll. ³⁴	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	7
Janaudis-Ferreira e coll. ¹⁷	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Sì	8
Ju and Chen ⁴⁶	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	5
Koechlin e coll. ³⁵	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Malaguti e coll. ³⁶	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Man e coll. ³⁷	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6

(Continua)

TABELLA 2] (continua)

Studio	Gli outcomes principali sono descritti chiaramente?	Le caratteristiche dei partecipanti sono chiaramente descritte?	La distribuzione dei principali fattori di confondo in ogni gruppo di soggetti sono chiaramente descritte?	I risultati principali sono chiaramente descritti?	Lo studio stima la variabilità random nei dati per l'outcome primario?	Le caratteristiche dei pazienti persi sono descritte?	Il valore di probabilità attuale è stato riportato per ogni outcome?	I pazienti invitati a partecipare allo studio erano rappresentativi della popolazione da cui erano stati reclutati?	Erano i pazienti preparati a partecipare a rappresentativi della popolazione da cui erano stati reclutati?	È stato fatto un tentativo per in cieco misurando i principali outcomes dell'intervento?	I principali outcome di misura utilizzati erano accurati (Validi e affidabili)?	Era presa in considerazione la perdita dei pazienti durante il follow up?	Score globale (Tot. 12)
Natanek e coll. ³⁸	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	7
Natenek e coll. ³⁹	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Orozco-Levi e coll. ⁴⁰	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Rabinovich e coll. ⁴¹	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Swallow e coll. ⁴²	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	7
Vilaro e coll. ⁴⁵	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Non determinabile	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	5
van den Borst e coll. ⁴³	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Van't Hul e coll. ⁴⁴	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	6
Zattara-Hartman e coll. ³⁸	Sì	No	No	Sì	Sì	No	No	Non determinabile	Non determinabile	Non determinabile	Sì	Non determinabile	4

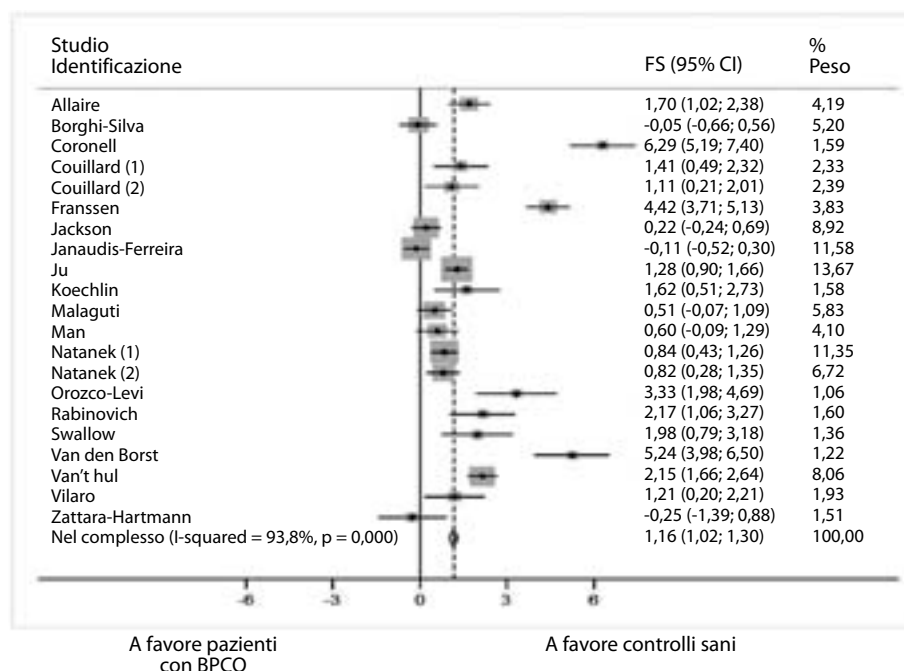


Figura 3 – Comparazione dell'endurance del muscolo quadricipite tra pazienti con BPCO e controlli sani. La dimensione dell'intervallo correla con il peso dello studio. ♦ = stima dell'effetto pool; FS = entità effetto (differenza media standardizzata); ID = identificazione.

gliore performance dei pazienti, mentre un valore negativo ha indicato che i pazienti con BPCO hanno una migliore performance. Visto che la DMS combina outcome misurati con scale diverse, la magnitudo della DMS non può essere interpretata più di così. Vi è una significativa eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 93,8\%$, $p < 0,001$).

Endurance del quadricipite in base al tipo di misurazione fatta

Cinque studi (condotti dallo stesso gruppo di ricerca) hanno usato una tecnica di contrazione muscolare indotta, applicando una stimolazione magnetica al nervo femorale (Tabella 1).^{34,37,39-42} La durata media per i pazienti ($n = 199$) era 97 s, per i controlli sani ($n = 110$) era 107 s, per una durata media combinata di 93 s. Una meta analisi di questi 5 studi ha mostrato una differenza media di 44,5 s (4,5-84,5 s) (48% della durata combinata; $p = 0,029$; d di Cohen = $-0,68$) tra i controlli sani ed i pazienti (Figura 4), con una eterogeneità considerevolmente più bassa rispetto le altre metanalisi ($I^2 = 0\%$, $p = 0,913$). Usando una analisi di metaregressione, la differenza tra i due gruppi (controlli/pazienti) non era influenzata dal tipo di contrazione ($p = 0,223$).

L'intensità delle attività era molto variabile tra i rimanenti 16 studi, con una durata variabile da meno di 1 a 20 minuti.²⁸⁻³⁰ La meta regressione ha dimostrato che l'effetto dell'ampiezza era indipendente dall'intensità dell'attività ($p = 0,44$). Nessuno studio aveva investigato la correlazione tra potenza (richiesta energetica) ed endurance (risposta) in un intervallo di potenza per

stabilire la normalità della risposta tra potenza critica, forza ed endurance. Noi quindi abbiamo plottato il tempo verso l'indice forza-tempo per i 4 studi in cui questo indice era calcolato (Figura 5). Dalle informazioni presenti negli altri studi non è stato possibile calcolare l'indice forza-tempo.

Risultati in base alla severità di malattia

Non sono stati evidenziati effetti significativi della severità della BPCO (basata sul FEV_1 %) sull'endurance del quadricipite ($p = 0,93$). Tuttavia la maggior parte degli studi includeva pazienti con BPCO moderata.

Discussione

Questa revisione sistematica e meta-analisi ha confermato una riduzione dell'endurance del quadricipite nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani, indipendentemente dal tipo di protocollo di misurazione effettuata. A nostra conoscenza, questa è la prima sintesi delle misurazioni dell'endurance del quadricipite nella BPCO, e sottolinea come ci siano differenti approcci utilizzati per valutare la funzione muscolare in questi pazienti.

La compromissione di ciascuno degli step coinvolti nella contrazione muscolare, dall'attivazione del SNC all'accoppiamento eccitazione-contrazione, al metabolismo energetico per produrre ATP (Figura 1), può ridurre la resistenza muscolare. La maggior parte delle attività riportate in letteratura sulla BPCO richiede la

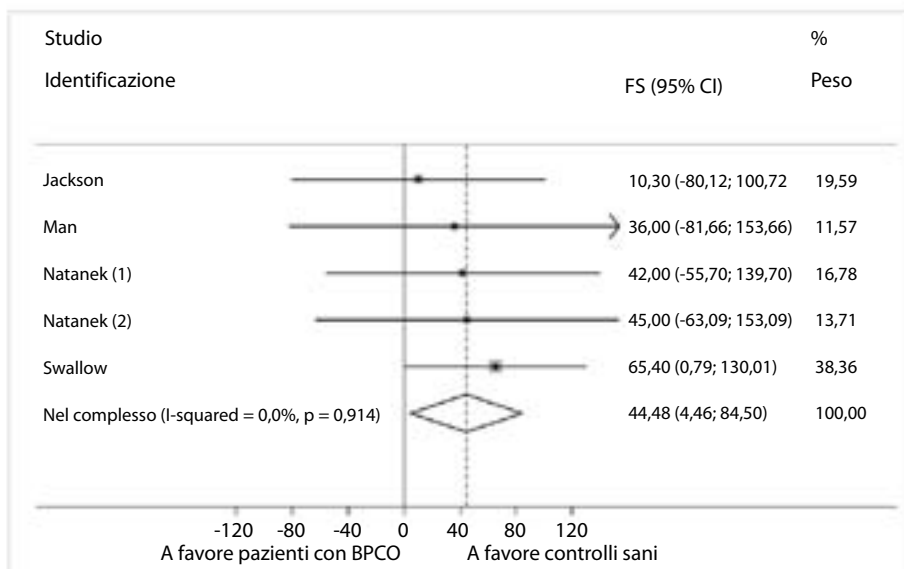


Figura 4 – Comparazione dell'endurance del muscolo quadricipite tra pazienti con BPCO e controlli con una stimolazione muscolare indotta. La dimensione dell'intervallo correla con il peso dello studio. ♦ = stima dell'effetto pool; FS = entità effetto (differenza media standardizzata); ID = identificazione.

ripetizione volontaria della contrazione del quadricipite per determinare la resistenza. La maggior parte degli studi ha riportato una ridotta endurance o un più rapido declino della forza contrattile nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani. Poiché i test di contrazione volontaria erano sforzo-dipendenti, possono essere criticati poiché influenzati dalla motivazione del soggetto. Due studi hanno incluso una misurazione della fatica muscolare con contrazione indotta.^{32,46}

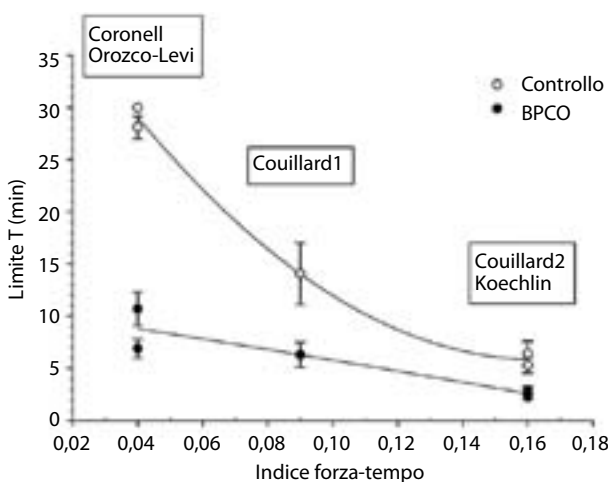


Figura 5 – Una comparazione dell'endurance plottata con l'indice forza-tempo tra controlli sani e pazienti BPCO. Indice forza-tempo relativo di contrazioni ripetute = (forza di contrazione X contrazione massima volontaria) x duty cycle, lì dove duty cycle = tempo di contrazione x tempo totale di ciclo. t_{limit} = tempo di endurance.

Entrambi questi studi confermano una significativa riduzione della forza di contrazione dopo l'esercizio nei pazienti con BPCO, ad indicare che la fatica muscolare interviene persino dopo un breve tempo di endurance, rispetto ai controlli sani. Una metanalisi di cinque studi^{34,37-39,42} che avevano incluso solo misure di endurance con contrazione indotta usando una stimolazione magnetica del nervo femorale hanno confermato una riduzione dell'endurance di 44,5 s nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli sani. Questi dati suggeriscono che la riduzione dell'endurance nella BPCO, è almeno in parte causata da meccanismi periferici.

C'era una grande varietà nella durata e nell'intensità delle attività tra i vari studi che probabilmente determina differenti substrati e vie cellulari usate per la produzione di energia e il lavoro muscolare. Coronell e coll.³⁰ hanno usato attività ad intensità molto bassa (contrazione ripetuta al 10% dell'MVC) e hanno dimostrato la maggiore deviazione media standardizzata tra gruppi. Questo tipo di attività a bassa intensità è più aerobica in quanto permette un adeguato flusso sanguigno a livello del muscolo⁴⁷ ma può anche essere limitata da alterazioni centrali o da fattori periferici distali alla giunzione neuro-muscolare.⁴⁸ In quanto tale, l'attesa relazione curvilinea tra indice forza-tempo e tempo di endurance (Figura 5) è stata osservata nei controlli sani ma non nei pazienti con BPCO^{30-32,35,40},

ciò è stato influenzato in particolar modo dai due studi che hanno utilizzato protocolli ad intensità molto bassa. Quindi si è speculato sul fatto che nella BPCO contribuiscono alla riduzione dell'endurance sia la ridotta capacità aerobica del muscolo quadricipite che fattori centrali.

Alcuni degli studi sono stati effettuati con attività ad alta intensità^{17,29,33,36,41,45} o con contrazioni isometriche^{18,28,46} in cui il flusso di sangue è ugualmente ridotto, basandosi su un meccanismo di generazione di energia anaerobico come la glicolisi.^{47,49} È risaputo che le fibre di tipo IIX (contrazione veloce) sono atrofiche nella BPCO,⁵⁰ il che in parte è responsabile di questa osservazione.⁵¹ Complessivamente la riduzione dell'endurance muscolare rispetto ai controlli sani è presente sia per attività ad alta intensità che per attività a bassa intensità.

Implicazioni cliniche

L'esercizio fisico è un'importante strategia terapeutica per i pazienti con BPCO, è raccomandata una combinazione di attività fisica aerobica (in bicicletta o camminando) in associazione ad esercizi che migliorino la forza muscolare.⁵² I risultati di questa sintesi mostrano che l'endurance muscolare nei pazienti BPCO è ridotta, evidenziando la necessità di includere un training di specifici gruppi muscolari. Un allenamento frazionato, come ad esempio l'utilizzo della bicicletta con una sola gamba, si è dimostrato più efficace dello stesso esercizio praticato con due gambe nel migliorare il picco di consumo di ossigeno in pazienti BPCO,^{53,54} e un articolo ha riportato un recupero dell'attività enzimatica ossidativa del muscolo quadricipite praticando esercizi di estensione del ginocchio ad alta intensità (utilizzando una gamba alla volta) nella BPCO.⁵⁵ Si è sviluppato interesse riguardo la modulazione farmacologica della capacità ossidativa del muscolo scheletrico in modelli animali, e la nostra review ha evidenziato la potenziale rilevanza di questo aspetto per i pazienti affetti da BPCO.^{56,57}

Limitazioni

Quattro studi (< 20%) sono stati esclusi perché non siamo riusciti ad ottenere dagli autori i dati necessari, ma non vi erano differenze nelle caratteristiche demografiche del campione di studio tra gli studi inclusi e quelli esclusi nella metanalisi. Abbiamo incluso nella metanalisi tutti i tipi di misura dell'endurance e di fatica muscolare, il che ha portato ad una grande eterogeneità. ($I^2 = 93,8\%$). Tuttavia, negli studi di stimolazione muscolare indotta, in cui l'eterogeneità era sostanzialmente ridotta, il rapporto principale era invariato. Anche se la riduzione dell'endurance muscolare era indipendente dal grado di ostruzione al flusso aereo misurato nel paziente, i nostri risultati possono essere soggetti a bias di popolazione, data la mancanza di pazienti con ostruzione lieve. Questa review si riferisce al gruppo muscolare del grande quadricipite della gamba, ed i risultati non sono applicabili ad altri gruppi muscolari che potrebbero avere diversi utilizzi e modalità di affaticamento.

Un limite della review è anche costituito dalla scarsa valutazione della qualità dei risultati degli studi inclusi, ma probabilmente dato l'alto campione numerico ciò non ha influenzato i nostri risultati. Non di meno, i risultati sottolineano la necessità per i lavori futuri di migliorare l'aderenza agli standard riportati.

Conclusioni

Abbiamo dimostrato in un gran numero di individui con BPCO, che l'endurance del quadricipite è ridotta rispetto ai soggetti sani di controllo, indipendentemente dal tipo di attività e dalla tecnica di misura. Oltre ai cambiamenti cellulari che sono stati osservati nella capacità ossidativa muscolare dovrebbero essere ulteriormente esaminati i cambiamenti neuromotori che in questa patologia possono contribuire alla precoce insorgenza di fatica muscolare. I nostri risultati hanno implicazioni per lo sviluppo di terapie farmacologiche e non mirate a migliorare la resistenza della muscolatura scheletrica.

Riconoscimenti

Contributo degli autori: R.A.E. è il garante dell'articolo, assumendosi la responsabilità del lavoro per intero, dall'ideazione alla pubblicazione. R.A.E., R.S.G., D.B. e S.M. hanno contribuito al design dello studio; R.A.E. ha contribuito all'identificazione degli studi eleggibili e alla revisione della qualità della valutazione; EsK ha contribuito alla ricerca bibliografica; R. A. E. e E.K. ha contribuito alla revisione degli abstract eleggibili; E.K. e M.K.B. hanno contribuito all'estrazione dei dati e alla qualità della valutazione; R.A.E., T.E.D. e C.L.G. hanno contribuito all'analisi dei dati; C.L.G. ha contribuito al supporto statistico; S.M. ha contribuito alle decisioni finali; R.A.E. e S.M. hanno contribuito alla progettazione del manoscritto; E.K., M.K.B., T.E.D., R.S.G., C.L.G. e S.M. hanno contribuito alla revisione critica del manoscritto.

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Questo articolo presenta uno studio indipendente sostenuto dall'istituto nazionale per la ricerca sulla salute (NIHR). I punti di vista espressi sono quelli degli autori e non necessariamente del SSN, NIHR o dipartimento della salute.

Altri contributi: Siamo grati a Erin Hamanishi, PhD, per la progettazione della Figura 1. Ringraziamo Amanda Natanek, PhD; Abigail Jackson, PhD; e Tania Janaudis-Ferreira, PhD, per i dati extra che hanno fornito.

Bibliografia

- Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD*. 2008;5(2):133-138.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al; ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-e62.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185.
- Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*. 2009;64(5):418-423.
- Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-120.
- Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65(5):423-428.
- Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10(2):417-423.
- Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(10):1467-1474.
- Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2007;62(11):944-949.
- Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax*. 2000;55(10):848-853.
- Butcher SJ, Lagerquist O, Marciniuk DD, Petersen SR, Collins DF, Jones RL. Relationship between ventilatory constraint and muscle fatigue during exercise in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(4):763-770.
- Steiner MC, Evans R, Deacon SJ, et al. Adenine nucleotide loss in the skeletal muscles during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):932-936.
- O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(suppl 7):S647-S655.
- Simon M, LeBlanc P, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Maltais F. Limitation of lower limb VO(2) during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(3):1013-1019.
- Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol*. 2008;586(1):11-23.
- Hunter SK, Duchateau J, Enoka RM. Muscle fatigue and the mechanisms of task failure. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004;32(2):44-49.
- Janaudis-Ferreira T, Wadell K, Sundelin G, Lindström B. Thigh muscle strength and endurance in patients with COPD compared with healthy controls. *Respir Med*. 2006;100(8):1451-1457.
- Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve*. 1995;18(5):495-502.
- Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*. 1998;113(4):900-905.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Gollnick PD, Karlsson J, Piehl K, Saltin B. Selective glycogen depletion in skeletal muscle fibres of man following sustained contractions. *J Physiol*. 1974;241(1):59-67.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-384.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1988.
- Clark CJ, Cochrane LM, Mackay E, Paton B. Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur Respir J*. 2000;15(1):92-97.
- Degens H, Sanchez Horneros JM, Heijdra YF, Dekhuijzen PN, Hopman MT. Skeletal muscle contractility is preserved in COPD patients with normal fat-free mass. *Acta Physiol Scand*. 2005;184(3):235-242.
- Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(1):102-108.
- Serres I, Varray A, Vallet G, Micallef JP, Préfaut C. Improved skeletal muscle performance after individualized exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1997;17(4):232-238.
- Allaire J, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax*. 2004;59(8):673-678.
- Borghesi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CB, Mendes RG, Salvini TdeF, Costa D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology*. 2009;14(4):537-544.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24(1):129-136.
- Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Préfaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1123-1129.
- Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1664-1669.
- Franssen FME, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EFM, Schols AMW. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(1):2-9.
- Jackson AS, Shrikishna D, Kelly JL, et al. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD [published correction appears in *Eur Respir J*. 2013;41(4):998]. *Eur Respir J*. 2013;41(2):309-316.
- Koechlin C, Couillard A, Cristol JP, et al. Does systemic inflammation trigger

- local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J*. 2004;23(4):538-544.
36. Malaguti C, Nery LE, Dal Corso S, et al. Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(5):482-488.
 37. Man WD, Natanek SA, Riddoch-Contreras J, et al. Quadriceps myostatin expression in COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(3):686-688.
 38. Natanek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine? *Muscle Nerve*. 2013;48(4):488-497.
 39. Natanek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Pathways associated with reduced quadriceps oxidative fibres and endurance in COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1275-1283.
 40. Orozco-Levi M, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, et al. Injury of peripheral muscles in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Ultrastruct Pathol*. 2012;36(4):228-238.
 41. Rabinovich RA, Bastos R, Ardite E, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur Respir J*. 2007;29(4):643-650.
 42. Swallow EB, Gosker HR, Ward KA, et al. A novel technique for nonvolitional assessment of quadriceps muscle endurance in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(3):739-746.
 43. van den Borst B, Slot IG, Hellwig VA, et al. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;114(9):1319-1328.
 44. Van't Hul A, Harlaar J, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve*. 2004;29(2):267-274.
 45. Vilaro J, Rabinovich R, Gonzalez-deSuso JM, et al. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(1):39-46.
 46. Ju CR, Chen RC. Investigation of the quadriceps strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008;31(8):566-570.
 47. Sjøgaard G, Savard G, Juel C. Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(3):327-335.
 48. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-1789.
 49. Sjøgaard G, Kiens B, Jørgensen K, Saltin B. Intramuscular pressure, EMG and blood flow during low-level prolonged static contraction in man. *Acta Physiol Scand*. 1986;128(3):475-484.
 50. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(2):280-285.
 51. Thorstensson A, Karlsson J. Fatiguability and fibre composition of human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 1976;98(3):318-322.
 52. Nici L, Donner C, Wouters E, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1390-1413.
 53. Bjørgen S, Hoff J, Husby VS, et al. Aerobic high intensity one and two legs interval cycling in chronic obstructive pulmonary disease: the sum of the parts is greater than the whole. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106(4):501-507.
 54. Dolmage TE, Goldstein RS. Effects of one-legged exercise training of patients with COPD. *Chest*. 2008;133(2):370-376.
 55. Brønstad E, Rognmo O, Tjønnå AE, et al. High-intensity knee extensor training restores skeletal muscle function in COPD patients. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1130-1136.
 56. Narkar VA, Downes M, Yu RT, et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*. 2008;134(3):405-415.
 57. Goodyear LJ. The exercise pill—too good to be true? *N Engl J Med*. 2008;359(17):1842-1844.

Broncocostrizione e biologia delle vie aeree

Impatto potenziale ed opportunità terapeutiche

Reinoud Gosens, PhD; Chris Grainge, PhD

Recenti studi hanno dimostrato che le forze meccaniche, che agiscono sulle vie aeree in seguito alla broncocostrizione, sono sufficienti non solo a causare sintomi, ma anche a influenzare la biologia delle vie aeree. Studi in vitro ed in vivo condotti sia su animali che sull'uomo hanno dimostrato che le vie aeree sono alterate, in termini sia di struttura che di funzione, dallo stress meccanico dovuto alla broncocostrizione. La compressione dell'epitelio delle vie aeree e l'attivazione dei meccanocettori ad opera delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, scatenano l'attivazione ed il rilascio di fattori di crescita che determinano proliferazione cellulare, deposito di proteine della matrice extracellulare, e differenziazione delle cellule caliciformi. Questi effetti prodotti dalla broncocostrizione rivestono un'importanza fondamentale nella fisiopatologia dell'asma, e sembrano essere sufficienti ad indurre rimodellamento indipendentemente dalla risposta infiammatoria. In questa revisione, esamineremo dettagliatamente queste osservazioni e discuteremo i risultati degli studi precedenti alla luce delle nuove evidenze riguardanti l'influenza dello stress meccanico sulle vie aeree. Inoltre, sottolineeremo il potenziale impatto dei trattamenti terapeutici in grado di influenzare le forze meccaniche, sulla struttura e sulla funzione delle vie aeree nell'asma.

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:39-45

ABBREVIAZIONI: ASM = muscolo liscio bronchiale; EGFR = recettore del fattore di crescita epidermico; ICS = corticosteroide inalatorio; LABA = beta2 agonista a lunga durata d'azione; MLCK = chinasi della catena leggera della miosina; TGF- β = fattore di crescita trasformante beta

Il rimodellamento bronchiale è una caratteristica anatomopatologica delle vie aeree dei pazienti asmatici, caratterizzato da ispessimento del muscolo liscio bronchiale (ASM), fibrosi subepiteliale, iperplasia delle cellule mucose e neovascolarizzazione delle vie aeree.¹ Il rimodellamento delle vie aeree è più consistente nell'asma grave dove può essere alla base, almeno in parte, dell'ostru-

zione persistente delle vie aeree, dell'ipersponsività bronchiale, del declino della funzionalità respiratoria e della resistenza ai corticosteroidi.^{2,3} Recenti ricerche attribuiscono allo stress meccanico l'origine di queste caratteristiche anatomopatologiche. Nella presente review esamineremo questi sviluppi e li discuteremo alla luce degli studi precedenti e dei possibili interventi terapeutici.

Manoscritto ricevuto il 12 maggio 2014; revisione accettata l'11 agosto 2014.

AFFILIAZIONI: Groningen Research Institute for Asthma and COPD (Dr Gosens), Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; and Hunter Medical Research Institute (Dr Grainge), University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia.

SUPPORTO FINANZIARIO: Il dott. Gosens ha ricevuto sovvenzioni da Chiesi e Boehringer Ingelheim Pharma GmbH.

CORRISPONDENZA: Reinoud Gosens, PhD, Groningen Research Institute for Asthma and COPD, University of Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30.001, NL-9700 RB Groningen, The Netherlands; e-mail: r.gosens@rug.nl

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-1142. CHEST 2015; 147(3):798-803

È ben noto che le forze meccaniche influenzano la biologia tissutale. Il carico isotonico induce la mineralizzazione ossea e riduce la frequenza di fratture; l'elevata pressione sanguigna causa rimodellamento vascolare e cardiaco; il sollevamento pesi conduce ad ipertrofia del muscolo scheletrico. Studi in vitro ed in vivo, condotti sia sull'animale che sull'uomo, hanno dimostrato che le forze meccaniche generate dalla broncocostrizione, non solo causano sintomi, ma influenzano anche la biologia delle vie aeree in modo analogo ai cambiamenti indotti dalle forze meccaniche negli altri tessuti.^{1,4,5} Una miglior conoscenza dell'influenza delle forze meccaniche sulle vie aeree, permetterebbe agli pneumologi clinici di migliorare l'andamento della malattia nei loro pazienti.

PER L'EDITORIALE A COMMENTO VEDI PAGINA 1

Quali sono le forze meccaniche all'interno delle vie aeree?

Le forze che agiscono sulle vie aeree sono complesse e varie e si verificano fin dagli stadi precoci dello sviluppo. In utero, l'epitelio polmonare è una struttura secretoria, ed il normale sviluppo polmonare dipende dalla pressione generata dalle secrezioni liquide e dalla resistenza proveniente dalla laringe in via di sviluppo.⁶

Subito dopo la nascita, il polmone si distende per svolgere la sua funzione, espandendosi e contraendosi fisiologicamente ad ogni atto respiratorio con l'insufflazione e la desufflazione polmonare. L'eccessiva distensione polmonare che può essere causata dalla ventilazione meccanica produce danno polmonare, e la prevenzione di tale rischio nella pratica clinica richiede la messa in atto di strategie ventilatorie protettive.^{1,7} Mentre la distensione polmonare è fisiologica, le forze generate nelle vie aeree dalla broncocostrizione sintomatica si ritiene che siano presenti solamente in caso di malattia.

Quali sono le conseguenze delle forze meccaniche durante la broncocostrizione: che cosa accade fisiologicamente?

La contrazione dell'ASM porta alla riduzione del calibro delle vie aeree, all'aumento della resistenza al flusso aereo, ed alla sindrome clinica dell'asma bronchiale.^{2,3,8} La riduzione del calibro delle vie aeree può causare o la riduzione delle dimensioni di ogni singola cellula epiteliale o il ripiegamento della superficie interna delle vie aeree. Le cellule epiteliali bronchiali poggiano su una membrana subepiteliale relativamente non comprimibile, e le cellule epiteliali resistono

ai cambiamenti improvvisi di dimensione.^{1,4,5,9,10}

Questo porta al ripiegamento dell'epitelio durante la broncocostrizione, con generazione di aree di alta pressione dovuta al ripiegamento delle vie aeree su se stesse.^{6,11,12} La Figura 1 mostra schematicamente le nostre conoscenze attuali sulle conseguenze meccaniche della broncocostrizione.

In che modo l'epitelio risponde allo stress meccanico?

Svariati modelli in vitro sono stati utilizzati per valutare se l'epitelio bronchiale risponde allo stress compressivo causato dalla broncocostrizione. La compressione sperimentale delle cellule epiteliali bronchiali applicata o apicalmente, per riprodurre il ripiegamento delle vie aeree, o lateralmente, per simulare la tensione laterale diretta, ha dimostrato che l'epitelio bronchiale è mecano-reattivo.^{13,15} Le cellule epiteliali bronchiali umane, cresciute su un'interfaccia aria-liquido e compresse a livello apicale attraverso l'uso di aria tiepida umidificata (ad una pressione fino a 30 cm H₂O), presentano aumentato rilascio di endotelina-1 e di endotelina-2, così come di fattore di crescita trasformante beta 2 (TGF-β2) nel terreno base.¹⁶ L'endotelina-1 induce la contrazione del muscolo liscio ed è coinvolta nel rimodellamento delle vie aeree,¹⁸ ed i suoi polimorfismi genetici sono stati associati con l'asma, sebbene piccoli trial con antagonisti dei recettori dell'endotelina abbiano dato risultati deludenti nell'asma.¹⁹ TGF-β2 è considerata una molecola fondamentale nella patogenesi del rimodellamento delle vie aeree, ma il tentativo di modulare la sua azione sulle vie aeree è risultato anch'esso deludente.²⁰

Nel modello descritto, risultarono sufficienti brevi periodi di stress compressivo apicale (minimo di 1 ora) per indurre le cellule a generare segnali. Per riprodurre le vie aeree in modo più dettagliato, fu sviluppato un metodo di co-cultura, nel quale le cellule epiteliali erano coltivate al di sopra di una membrana porosa, con i fibroblasti al di sotto della membrana, e la pressione applicata esclusivamente alle cellule epiteliali.¹⁴ Questo modello dimostrò che la compressione epiteliale induceva la produzione di collagene I, III e IV ad opera dei fibroblasti con modalità dipendente dalla durata e dalla pressione esercitata. La compressione epiteliale laterale mostrò risultati simili in modelli di co-culture tridimensionali incorporate in gel sottoposte a deformazione compressiva, con incremento della produzione di collagene da parte dei fibroblasti, appena al di sotto dell'epitelio, denotando un gradiente di concentrazione dalla superficie epiteliale.²¹

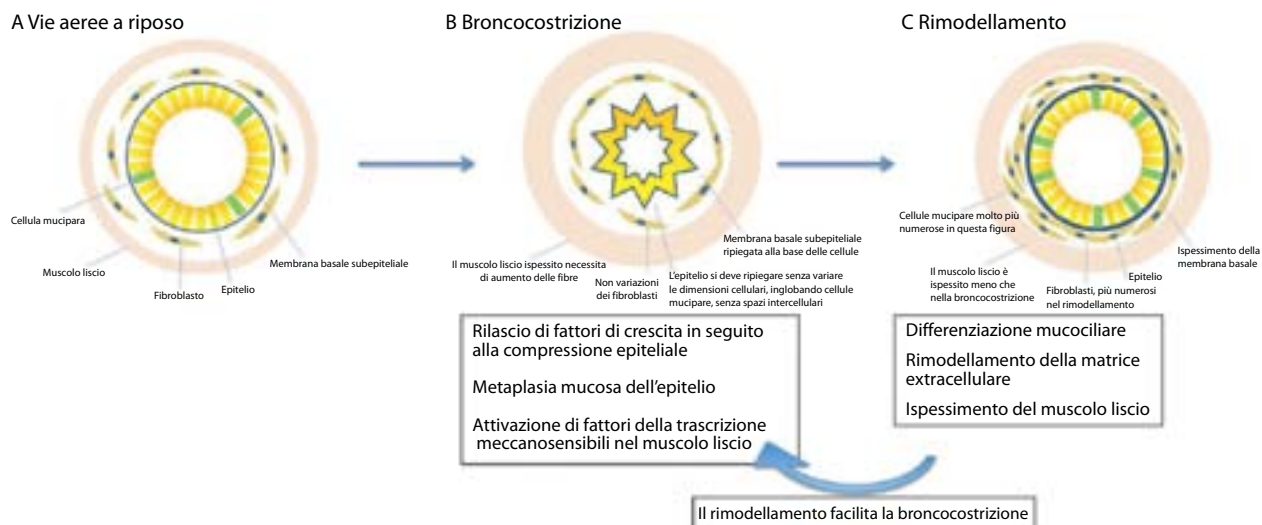


Figura 1 – I meccanismi alla base del rimodellamento cronico delle vie aeree nell'asma possono essere di natura non solo infiammatoria, ma anche meccanica. Un ciclo sequenziale "feed-forward" potrebbe fornire le basi meccaniche del rimodellamento e del peggioramento dei sintomi.

Lo stress meccanico altera anche la funzione di barriera dell'epitelio, distruggendo le tight junctions e aumentando la produzione di lentivirus attraverso la superficie epiteliale.²² Lo stress apicale ripetuto su colture di cellule epiteliali induce metaplasia epiteliale con aumento della produzione di muco, anche quando lo stress apicale è applicato per soli 10 minuti al giorno,²³ e induce anche il rilascio di YKL-40, mediatore associato alla gravità dell'asma e alla riduzione della funzionalità respiratoria.²⁴

Questi dati dimostrano che l'epitelio è responsivo allo stress meccanico (soprattutto di tipo compressivo), inducendo il rilascio di mediatori che causano il deposito della matrice extracellulare nelle vie aeree a seguito di tale stress. Inoltre, lo stress meccanico associato con la broncocostrizione aumenta la produzione di muco e potrebbe indurre cambiamenti nelle giunzioni strette epiteliali e nella funzione di barriera, che possono avere un ruolo rilevante nel quadro anatomopatologico dell'asma.

Come percepisce l'epitelio lo stress meccanico?

Per reagire allo stress meccanico, l'epitelio bronchiale deve percepirlo, e la comprensione del meccanismo alla base della percezione potrebbe fornire opportunità di intervento. Utilizzando colture di cellule epiteliali bronchiali umane con interfaccia aria-liquido, è stato dimostrato che la pressione meccanica apicale sulle cellule restringe lo spazio intercellulare, mentre il volume cellulare rimane costante.¹⁰ La perdita di fluidi intercellulari nella matrice metalloproteasi-dipendente

causa il rilascio da una cellula del fattore di crescita dell'epidermide legante l'eparina, che si lega al recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) sulla cellula limitrofa, con il risultato della fosforilazione di EGFR entro i 5-20 minuti dalla compressione.²⁵ Estendendo questo modello di coltura cellulare ad un modello tessutale integro ex vivo, su preparazioni isolate di trachea murina, è stato osservato che l'applicazione di metacolina sul tessuto isolato portava alla fosforilazione di EGFR nell'epitelio delle vie aeree, un segnale noto per regolare l'iperplasia delle cellule mucose. Questo risultato è stato riscontrato solamente in presenza di stress meccanico; infatti, quando la broncocostrizione veniva inibita dalla pre-somministrazione di isoproterenolo non si osservava la fosforilazione di EGFR.¹⁰

Qual è il ruolo dell'ASM?

Gli effetti della broncocostrizione possono non essere esclusivamente a livello epiteliale. Recenti studi in vitro hanno osservato che la contrazione delle cellule ASM umane induce l'attivazione di TGF- β ad opera delle stesse cellule ASM. Questo meccanismo, che coinvolge la molecola segnale $\alpha\beta 5$ -integrina, è risultato implicato nella riorganizzazione del citoscheletro.²⁶

Inoltre, parecchi fattori di trascrizione mecano-sensibili sono stati descritti nell'ASM, inclusi il fattore di risposta sierico, la miocardina, e il fattore di trascrizione miocardina-correlato.²⁷ La funzione di questi fattori di trascrizione sembra essere direttamente regolata dall'actina del citoscheletro e dal principale regolatore

della contrazione del muscolo liscio RhoA.^{27,28} È ben assodato che questi fattori di crescita sono attivati nell'ASM dal TGF- β , e che l'attivazione dei recettori muscarinici, regolanti la broncocostrizione, incrementa gli effetti funzionali sia dello stress meccanico passivo sia dei fattori di crescita come il TGF- β . Ad esempio, gli agonisti dei recettori muscarinici promuovono l'espressione della chinasi della catena leggera della miosina (MLCK), insieme allo stiramento meccanico.²⁹ La MLCK è la chiave per la produzione della forza del muscolo liscio. Inoltre, è stato osservato che i recettori muscarinici agiscono in sinergismo con il TGF- β nella regolazione della traslazione RNA messaggero-proteine dei marker contrattili (ad esempio l' α -actina del muscolo liscio),³⁰ inducendo la liberazione di TGF- β e l'espressione di proteine contrattili (es. la miosina del muscolo liscio) nelle fette di polmone di cavia.⁵

Le vie aeree dei pazienti asmatici rispondono diversamente allo stress meccanico?

È noto che nell'asma sia l'epitelio che il muscolo liscio sono anormali. L'epitelio del soggetto asmatico, rispetto a quello del soggetto normale, presenta maggior produzione di muco, maggiore permeabilità, maggiore sensibilità agli ossidanti, e deficit della risposta immunitaria innata verso i virus.³¹ L'ASM nell'asma è ispessito a causa sia dell'ipertrofia che dell'iperplasia, e l'aumentata reattività bronchiale agli stimoli spasmogeni è una caratteristica tipica dell'asma.³ I risultati discussi in precedenza, sulla risposta alla broncocostrizione dell'epitelio e del muscolo liscio, potrebbero essere normali risposte fisiologiche dei tessuti a forze meccaniche anomale, ed effettivamente, la maggior parte degli studi sono stati eseguiti su cellule normali, suggerendo una risposta innata allo stress meccanico. Tuttavia, è possibile che l'anormale epitelio e muscolo liscio presenti nell'asma rispondano diversamente allo stress meccanico rispetto al tessuto normale, e questa pare l'ipotesi più verosimile. La costrizione sperimentale dell'ASM causa maggior rilascio di TGF- β nei pazienti asmatici rispetto ai controlli sani,²⁶ e l'ASM degli asmatici ha aumentata MLCK rispetto all'ASM normale.³² L'epitelio dei pazienti asmatici presenta, inoltre, aumentata risposta allo stress meccanico, aumentato rilascio di TGF- β e del fattore stimolante le colonie granulocito-monocitiche.³³ Questi risultati indicano che nell'asma vi sono anomalie sequenziali, cosicché un anormale stress fisico (broncocostrizione) conduce ad amplificazione del segnale e ad alterate risposte delle vie aeree.

Qual è l'importanza nella real life?

Vi sono molti sistemi sperimentali interessanti riguardo all'effetto delle forze meccaniche sull'epitelio delle vie aeree, in vitro; tuttavia, in assenza di evidenze in vivo, la rilevanza nella patologia umana rimane dibattuta. Noi abbiamo osservato che le risposte ottenute in vitro riproducono le risposte delle vie aeree nell'uomo. Per indagare gli effetti della broncocostrizione nelle risposte delle vie aeree, sono stati reclutati volontari con asma allergico lieve, che assumevano esclusivamente, come richiesto, β_2 -agonisti a breve durata d'azione, e sono stati esposti ad uno dei quattro stimoli ripetuti di provocazione per via inalatoria: allergene (che induce sia broncocostrizione che infiammazione eosinofila), metacolina (che induce broncocostrizione, ma non aumenta l'infiammazione eosinofila) e due stimoli di controllo (inalazione di soluzione salina e provocazione con metacolina preceduta dall'inalazione di salbutamolo per controllare qualsiasi effetto chimico diretto della metacolina). I gruppi esposti a stimolo con allergene e metacolina erano associati a iniziale caduta del FEV₁.³⁴ Vennero ottenuti campioni di biopsie bronchiali prima e dopo la stimolazione e l'epitelio respiratorio fu esaminato mediante immunisto chimica.¹ Nei gruppi esposti a metacolina e ad allergeni vi erano simili livelli di attivazione epiteliale (aumentata espressione immunologica epiteliale di TGF- β), metaplasia delle vie aeree verso un fenotipo a maggior produzione di muco (aumentata colorazione per il muco epiteliale, probabilmente secondaria all'attivazione EGFR), e rimodellamento delle vie aeree (deposizione di collagene subepiteliale), mentre nei gruppi trattati con soluzione salina ed salbutamolo/metacolina non vi era alcuna modificazione istologica. Questi risultati indicano che la broncocostrizione induce sia l'attivazione epiteliale sia il rimodellamento delle vie aeree. Altri ricercatori hanno ottenuto risultati simili: bloccando con β_2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) la broncocostrizione successiva allo stimolo allergenico si previene il rimodellamento inteso come variazione del numero di mio-fibroblasti.³⁵

Queste osservazioni indicano che (una miglior aderenza) ai farmaci broncodilatatori può migliorare l'andamento dei pazienti e aiutare a prevenire le manifestazioni cliniche correlate al rimodellamento, quali l'ostruzione persistente delle vie aeree, il declino della funzionalità respiratoria, e la resistenza ai corticosteroidi.

In che modo broncocostrizione ed infiammazione sono correlati?

Se la broncocostrizione può causare cambiamenti strutturali, qual è il ruolo specifico dell'infiammazione? Nei bambini con asma grave l'istopatologia dimostra che l'infiammazione ed il rimodellamento possono essere dissociati,³⁶ e studi supplementari indicano che la gravità del rimodellamento nell'asma non è correlata alla gravità dell'infiammazione.³⁷ Molteplici studi in vitro hanno dimostrato che l'infiammazione ed il rimodellamento possono essere dissociati e studiati separatamente in modelli di malattia.^{38,39}

Tschumperlin e coll.¹⁰ osservarono che l'attivazione di EGFR in risposta alla broncocostrizione può essere ottenuta in animali naive non precedentemente esposti ad allergeni; analogamente, Oenema e coll.⁴, utilizzando sottili fettine di polmone di cavia naive, dimostrarono che la broncocostrizione indotta dalla metacolina e dall'istamina erano sufficienti ad incrementare l'espressione di marker proteici muscolo-specifici sia nelle grandi che nelle piccole vie aeree. Questo implicava un meccanismo simile a quello riportato da Tatler e coll.,²⁶ incluso il rilascio della forma bioattiva di TGF- β .

Sebbene il ruolo esatto dell'infiammazione nel processo di rimodellamento non sia completamente chiaro, è verosimile che la risposta infiammatoria svolga un ruolo nel creare un microambiente locale nelle vie aeree più suscettibile alla broncocostrizione. Questo dovrebbe spiegare sia i sopracitati risultati sia i molti studi che documentano gli effetti delle terapie antinfiammatorie sul rimodellamento nell'asma in modelli animali.⁴⁰ Curiosamente, ed a sostegno di questa ipotesi, l'eliminazione dei recettori muscarinici M_3 , che regolano la broncocostrizione, riduce e previene vari aspetti del rimodellamento, ma non ha alcun effetto sull'infiammazione delle vie aeree.⁴¹ Ulteriori studi sono necessari per affrontare questo problema in modo più approfondito.

Si possono reinterpretare gli studi precedenti alla luce delle evidenze riguardanti l'influenza delle forze meccaniche sulle vie aeree?

Con l'accumularsi di osservazioni che indicano che la broncocostrizione può indurre il rimodellamento delle vie aeree attraverso il rilascio di mediatori provenienti dall'epitelio e dal muscolo liscio, è necessario riesaminare gli studi precedenti alla luce dei dati attualmente disponibili. I tentativi di ridurre il rimodellamento delle vie aeree in vivo aumentando il trattamento

antinfiammatorio, hanno prodotto risultati contrastanti,^{42,43} forse perché i corticosteroidi riducono le esacerbazioni, e di conseguenza, la frequenza degli episodi di broncocostrizione. Il rimodellamento delle vie aeree è esso stesso associato alla resistenza ai corticosteroidi nell'asma.² Comunque, molti studi hanno dimostrato che i LABA in associazione agli steroidi inalatori (ICS) migliorano la funzionalità respiratoria molto di più di quanto non facciano gli ICS da soli.^{44,45} Questo effetto è stato interpretato sia come conseguenza diretta della broncodilatazione in associazione agli effetti antinfiammatori degli ICS, sia come risultato dell'effetto antinfiammatorio aggiuntivo dei LABA, quando usati in combinazione con gli ICS.³⁵ Quest'ultima conclusione è stata formulata in base alla dimostrazione degli effetti antinfiammatori dei LABA in vitro, sebbene in vivo non vi siano evidenze che un LABA da solo, es. il salmeterolo,^{47,48} abbia un effetto antinfiammatorio clinicamente rilevante, né che il formoterolo⁴⁹ riduca l'infiammazione delle vie aeree successiva alla stimolazione allergenica.

Kelly e coll.³⁵ esaminarono gli effetti dell'associazione budesonide/formoterolo verso il solo budesonide sull'iperreattività bronchiale allergene-indotta, sull'infiammazione e sul rimodellamento delle vie aeree. Il budesonide da solo riduceva l'infiammazione delle vie aeree, ma non aveva effetti sull'aumento dei miofibroblasti o sulla massa dell'ASM (usata come marker di rimodellamento). Al contrario, l'associazione budesonide/formoterolo, che aveva effetti antinfiammatori solo leggermente migliori rispetto al budesonide in monoterapia, preveniva completamente il rimodellamento indotto dallo stimolo allergenico. Probabilmente questi effetti della terapia combinata non sono dovuti al potenziamento dell'effetto antinfiammatorio della combinazione budesonide/formoterolo, ma possono essere dovuti all'introduzione del broncodilatatore nel protocollo. Purtroppo, il formoterolo in monoterapia non venne studiato in un gruppo separato di pazienti, visto che non è usato in clinica a causa dei timori correlati all'aumento di mortalità nell'asma causata dalla monoterapia con LABA.⁵⁰

Kariyawasam e coll.⁵¹ dimostrarono che infiammazione e rimodellamento potevano essere isolati temporalmente l'uno dall'altro, essendo l'infiammazione successiva alla stimolazione allergenica transitoria e il rimodellamento persistente. Infatti, parecchi marker del rimodellamento delle vie aeree continuarono ad aumentare nei 7 giorni successivi ad una singola stimolazione con allergene. Comunque, considerando il ruolo della broncocostrizione

zione nell'indurre rimodellamento, gli autori inclusero nel protocollo dello studio tre test di provocazione con metacolina, due dei quali venivano eseguiti dopo provocazione con allergene. Il persistente rimodellamento, che allora era stato attribuito alla risposta infiammatoria ritardata secondaria alla stimolazione allergenica, dovrebbe ora essere interpretato alla luce dei ripetuti challenge con metacolina, come conseguenza della ripetuta broncocostrizione.¹

Conclusioni

Recenti risultati in vivo ed in vitro hanno radicalmente modificato il nostro punto di vista sul ruolo della broncocostrizione nella fisiopatologia dell'asma. Dall'essere semplicemente un sintomo di malattia, ora la broncocostrizione può essere considerata l'origine della malattia e del peggioramento dei sintomi. Sebbene l'infiammazione delle vie aeree possa creare localmente un microambiente nelle vie aeree che facilita la broncocostrizione, il ruolo diretto dell'infiammazione nel rimodellamento deve essere messo in discussione. In conseguenza, quando si valutino (nuove) terapie finalizzate a ridurre il rimodellamento delle vie aeree nell'asma, si dovrebbe tenere in considerazione il loro effetto broncodilatatore. Per contro, il ruolo della broncocostrizione nel rimodellamento delle vie aeree dovrebbe essere considerato quando si progettino trials clinici, soprattutto quelli in cui il risultato è basato sulla misura dell'iperreattività bronchiale.

Ringraziamenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Ruolo degli sponsor: Lo sponsor non ha ricoperto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati e nella preparazione del manoscritto.

Bibliografia

1. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2006-2015.
2. Bourdin A, Kleis S, Chakra M, et al. Limited short-term steroid responsiveness is associated with thickening of bronchial basement membrane in severe asthma. *Chest*. 2012;141(6):1504-1511.
3. An SS, Bai TR, Bates JHT, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2007;29(5):834-860.
4. Oenema TA, Maarsingh H, Smit M, Groothuis GMM, Meurs H, Gosens R. Bronchoconstriction induces TGF- β Release and airway remodelling in guinea pig lung slices. *PLoS One*. 2013;8(6):e65580.
5. Oenema TA, Mensink G, Smedinga L, et al. Cross-talk between transforming growth factor- β_1 and muscarinic M_2 receptors augments airway smooth muscle proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):18-27.
6. Wang Y, Huang Z, Nayak PS, et al. Strain-induced differentiation of fetal type II epithelial cells is mediated via the integrin $\alpha 6 \beta 1$ -ADAM17/tumor necrosis factor- α -converting enzyme (TACE) signaling pathway. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25646-25657.
7. Salzman D, Finney SJ, Griffiths MJD. Strategies to reduce ventilator-associated lung injury (VALI). *Burns*. 2013;39(2):200-211.
8. Holgate ST. Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1339-1352.
9. McParland BE, Paré PD, Johnson PRA, Armour CL, Black JL. Airway basement membrane perimeter in human airways is not a constant; potential implications for airway remodeling in asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(2):556-563.
10. Tschumperlin DJ, Dai G, Maly IV, et al. Mechanotransduction through growth-factor shedding into the extracellular space. *Nature*. 2004;429(6987):83-86.
11. Wiggs BR, Hrousis CA, Drazen JM, Kamm RD. On the mechanism of mucosal folding in normal and asthmatic airways. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(6):1814-1821.
12. Park SJ, Lee CH, Goo JM, et al. Quantitative analysis of dynamic airway changes after methacholine and salbutamol inhalation on xenon-enhanced chest CT. *Eur Radiol*. 2012;22(11):2441-2450.
13. Ressler B, Lee RT, Randell SH, Drazen JM, Kamm RD. Molecular responses of rat tracheal epithelial cells to transmembrane pressure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(6):L1264-L1272.
14. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, Drazen JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc Natl Acad U S A*. 2001;98(11):6180-6185.
15. Choe MM, Sporn PHS, Swartz MA. An in vitro airway wall model of remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285(2):L427-L433.
16. Tschumperlin DJ, Shively JD, Kikuchi T, Drazen JM. Mechanical stress triggers selective release of fibrotic mediators from bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(2):142-149.
17. Bourke JE, Bai Y, Donovan C, Esposito JG, Tan X, Sanderson MJ. Novel small airway bronchodilator responses to rosiglitazone in mouse lung slices. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):748-756.
18. Gregory LG, Jones CP, Mathie SA, Pegorier S, Lloyd CM. Endothelin-1 directs airway remodeling and hyper-reactivity in a murine asthma model. *Allergy*. 2013;68(12):1579-1588.
19. Coyle TB, Metersky ML. The effect of the endothelin-1 receptor antagonist, bosentan, on patients with poorly controlled asthma: a 17-week, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study. *J Asthma*. 2013;50(4):433-437.
20. Budd DC, Holmes AM. Targeting TGF β superfamily ligand accessory proteins as novel therapeutics for chronic lung disorders. *Pharmacol Ther*. 2012;135(3):279-291.
21. Choe MM, Sporn PHS, Swartz MA. Extracellular matrix remodeling by dynamic strain in a three-dimensional tissue-engineered human airway wall model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(3):306-313.
22. Tomei AA, Choe MM, Swartz MA. Effects of dynamic compression on lentiviral transduction in an in vitro airway wall model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(1):L79-L86.
23. Park JA, Tschumperlin DJ. Chronic intermittent mechanical stress increases MUC5AC protein expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(4):459-466.
24. Park JA, Drazen JM, Tschumperlin DJ. The chitinase-like protein YKL-40 is secreted by airway epithelial cells at base line and in response to compressive mechanical stress. *J Biol Chem*. 2010;285(39):29817-29825.
25. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:563-583.
26. Tatler AL, John AE, Jolly L, et al. Integrin $\alpha v \beta 5$ -mediated TGF- β activation by airway smooth muscle cells in asthma. *J Immunol*. 2011;187(11):6094-6107.
27. Halayko AJ, Tran T, Gosens R. Phenotype and functional plasticity of airway smooth muscle: role of caveolae and caveolins. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(1):80-88.
28. Schaafsma D, Gosens R, Zaagsma J, Halayko AJ, Meurs H. Rho kinase inhibitors: a novel therapeutical intervention in asthma? *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):398-406.

29. Fairbank NJ, Connolly SC, Mackinnon JD, Wehry K, Deng L, Maksym GN. Airway smooth muscle cell tone amplifies contractile function in the presence of chronic cyclic strain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(3):L479-L488.
30. Oenema TA, Smit M, Smedinga L, et al. Muscarinic receptor stimulation augments TGF- β 1-induced contractile protein expression by airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(7):L589-L597.
31. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest*. 2013;144(6):1906-1912.
32. Ammit AJ, Armour CL, Black JL. Smooth-muscle myosin light-chain kinase content is increased in human sensitized airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):257-263.
33. Grainge C, Dennison P, Lau L, Davies DE, Howarth P. Asthmatic and normal respiratory epithelial cells respond differently to mechanical apical stress. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):477-480.
34. Grainge C, Howarth PH. Repeated high-dose inhalation allergen challenge in asthma. *Clin Respir J*. 2011;5(3):150-155.
35. Kelly MM, O'Connor TM, Leigh R, et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):349-356.
36. Jenkins HA, Cool C, Szefer SJ, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest*. 2003;124(1):32-41.
37. Benayoun L, Druilhe A, Dombret M-C, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1360-1368.
38. Mariñas-Pardo L, Mirones I, Amor-Carro O, et al. Mesenchymal stem cells regulate airway contractile tissue remodeling in murine experimental asthma. *Allergy*. 2014;69(6):730-740.
39. Gabehart KE, Royce SG, Maselli DJ, et al. Airway hyperresponsiveness is associated with airway remodeling but not inflammation in aging Cav1^{-/-} mice. *Respir Res*. 2013;14:110.
40. Ma Y, Halayko AJ, Basu S, et al. Sustained suppression of IL-13 by a vaccine attenuates airway inflammation and remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(5):540-549.
41. Kistemaker LEM, Bos ST, Mudde WM, et al. Muscarinic M₃ receptors contribute to allergen-induced airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):690-698.
42. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002;57(4):309-316.
43. Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1308-1313.
44. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836-844.
45. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-136.
46. Hu Z, Chen R, Cai Z, et al. Salmeterol attenuates the inflammatory response in asthma and decreases the pro-inflammatory cytokine secretion of dendritic cells. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(3):267-275.
47. Lindqvist A, Karjalainen E-M, Laitinen LA, et al. Salmeterol resolves airway obstruction but does not possess anti-eosinophil efficacy in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel group biopsy study comparing the effects of salmeterol, fluticasone propionate, and disodium cromoglycate. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):23-28.
48. Roberts JA, Bradding P, Britten KM, et al. The long-acting beta₂-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J*. 1999;14(2):275-282.
49. Dahlén B, Lantz A-S, Ihre E, et al. Effect of formoterol with or without budesonide in repeated low-dose allergen challenge. *Eur Respir J*. 2009;33(4):747-753.
50. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904-912.
51. Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):896-904.

Un neonato di 3 mesi con eventi ricorrenti apparentemente pericolosi per la vita in un seggiolino per auto

Lourdes M. DelRosso, MD

Un neonato di 3 mesi è stato condotto in clinica per la valutazione di eventi ricorrenti apparentemente pericolosi per la vita (ALTE). Due episodi di ALTE si sono verificati mentre il neonato stava dormendo in un seggiolino di sicurezza per auto. Il primo si è verificato quando aveva 4 settimane. Sua madre ha notato che non stava respirando; appariva flaccido con cianosi di tutto il corpo. Dopo che la madre lo ha preso dal seggiolino per auto, ha iniziato a respirare spontaneamente e senza alcun segno di distress. Il colore della sua pelle è tornato normale. È stato valutato al PS ove l'esame obiettivo era normale. È stato ospedalizzato 1 giorno in osservazione. In questo frangente, gli esami, come l'ECG e la radiografia del torace, erano normali. I genitori sono stati istruiti alla rianimazione cardiorespiratoria ed è stato raccomandato loro di cambiare il seggiolino per l'auto. Il neonato è stato dimesso con un monitor di apnea. Ha indossato il monitor di apnea mentre era nel seggiolino per auto. Un secondo episodio simile si è verificato a 10 settimane di età per cui è stato visto al PS ed indirizzato alla nostra clinica per ulteriori valutazioni. Nessun episodio era legato all'alimentazione.

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:46-49

Un'ulteriore anamnesi ha rivelato che a 8 settimane di età ha iniziato a rigurgitare sporadicamente dopo i pasti. Non è stato mai allattato al seno. Gli episodi di rigurgito sono aumentati in frequenza. In atto, rigurgita dopo ogni pasto. Non ha emesi proiettiva. In atto, il neonato dorme in una culla di vimini. Non russa e non sono state osservate pause respiratorie. È nato di 39 settimane senza complicazioni perinatali. Il suo peso alla nascita era 3,04 kg. La lunghezza era 48 cm. La madre, 31 anni, gravida 2 para 2, aveva una storia di lupus e ha assunto idrossiclorochina e metilprednisolone durante la gravidanza. Ha ricevuto

assistenza prenatale. Non ci sono altre notizie anamnestiche precedenti. Non assume alcun farmaco. Sia la madre che il padre fumano.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha rivelato un neonato in buone condizioni eccetto per peso, altezza e circonferenza del cranio al di sotto del quinto percentile. Gli atti fisiologici erano adeguati in base all'età; l'esame delle vie aeree ha rivelato tonsille 1+. Il resto dell'esame cardiopolmonare e neurologico era normale.

Manoscritto ricevuto l'1 luglio 2014; revisione accettata il 9 settembre 2014.

AFFILIAZIONI: Children's Hospital of Philadelphia; and The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.

CORRISPONDENZA: Lourdes M. DelRosso, MD, The Children's Hospital of Philadelphia and The University of Pennsylvania, 34th St and

Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104; e-mail: lourdesdelrosso@me.com

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-1595. CHEST 2015; 147(4):e152-e155

TABELLA 1] Risultati PSG Split-CO₂?

Posizione	TST	Sleep Efficiency, %	REM, min	NREM, min	O-AHI	C-AHI	SaO ₂ Nadir, %	HR Min
Culla-supino	224	67	85	139	1.9	2.6	90	107
Seggiolino auto	153	77	81	72	9.4	3.5	91	103

C-AHI = indice apnee ipopnee centrali; HR Min = frequenza cardiaca più bassa; NREM = sonno nonrapid eye movement (in min); O-AHI = indice apnee ipopnee ostruttive; PSG = polisonnogramma; REM = sonno rapid eye movement (in min); SaO₂ = saturazione ossiemoglobinica; TST = tempo totale di sonno (in min).

Studi diagnostici

La lettura della registrazione del monitor domiciliare di apnee non ha mostrato alcun episodio apnoico o periodi di bradicardia. Ulteriori indagini hanno rivelato una radiografia del torace non significativa.

La laringoscopia nasofaringea ha evidenziato un edema posteriore della cricoide e dell'aritenoidale. Uno studio fluoroscopico del tratto GI superiore ha evidenziato un lieve reflusso gastroesofageo (GER) nell'esofago medio-toracico.

È stato effettuato un polisonnogramma (PSG) split notturno permettendo al neonato di dormire supino nella culla per 4 h e nel seggiolino dell'auto per 4 h. Non aveva assunto alcun farmaco prima dello studio del sonno. La PSG ha evidenziato un indice di apnee-ipopnee ostruttive (AHI) significativamente aumentato mentre dormiva nel seggiolino dell'auto rispetto alla culla (Tabella 1). Non sono state osservate apnee miste.

Qual è la diagnosi?

Diagnosi: OSA che peggiora nel seggiolino per auto

Discussione

Il National Institutes of Health definisce l'evento apparentemente pericoloso per la vita (ALTE) come un episodio che spaventa l'osservatore e di solito caratterizzato dall'associazione di apnea, cambio del colorito, variazione del tono muscolare, soffocamento o affogamento. Un episodio di ALTE non implica un rischio di morte improvvisa del neonato. L'incidenza di ALTE è stimata essere 0,6-2,46 per 1000 nati. Dopo la valutazione medica, la causa di ALTE non viene mai identificata nel 50% dei pazienti. Fra gli altri 50%, GER, infezione respiratoria e problemi neurologici sono le più comuni diagnosi effettuate.

Il nesso di causalità tra GER e ALTE è difficile da dimostrare. Sebbene il GER sia osservato nel 30% dei neonati con ALTE, il GER è anche molto comune nei neonati normali. Alcuni studi hanno dimostrato una relazione tra GER e apnee ostruttive nei neonati che presentano un ALTE. In alcuni, il GER è preceduto da episodi apnoici mentre in altri l'apnea è seguita da reflusso acido. Inoltre si può verificare laringospasmo durante eventi di GER.

L'impedenza esofagea ed il monitoraggio del pH sono stati studiati nei neonati con GER sia nel seggiolino per auto che in posizione coricata. Gli episodi di GER postprandiale sono simili in entrambi i gruppi mentre gli eventi respiratori sono significativamente ridotti nel gruppo del seggiolino per auto. Il GER non acido era più comune nel gruppo del seggiolino per auto, ma i sintomi di GER sono più comuni nei neonati in posizione coricata. Questi test sono di valore limitato nella valutazione per ALTE poiché il nesso di causalità può essere trovato se un neonato ha rigurgiti durante l'ALTE, o se l'ALTE è documentato con un evento GER durante un monitoraggio esofageo.

Altri studi hanno esplorato la relazione tra deglutizione e respiro. Il respiro si interrompe brevemente durante la deglutizione, un meccanismo protettivo contro l'aspirazione. È stato ipotizzato che i neonati con ALTE hanno un'alterata coordinazione deglutizione-respirazione, che comporta pause respiratorie prolungate e più frequenti durante la deglutizione. Nei pazienti con ALTE senza sintomi di GER sono state descritte difficoltà di alimentazione.

Sia l'ALTE che la sindrome della morte improvvisa del neonato sono state descritte in neonati in seggiolini di sicurezza per auto. L'American Academy of Pediatrics

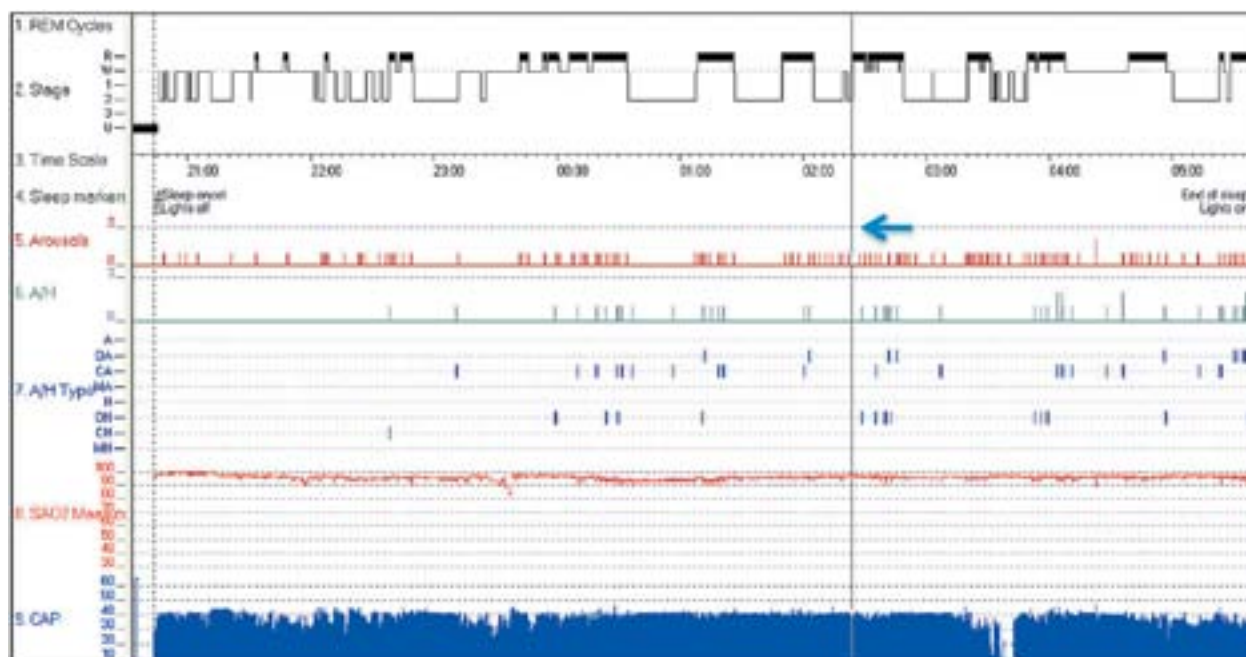


Figura 1 – Ipnotogramma dal polisonnogramma split. Il sonno prima della linea (freccia blu) è supino nella culla. Il sonno dopo la linea è nel seggiolino per auto. A/H = apnea ipopnea; A/H tipo = tipo apnea ipopnea; CAP = capnografia; REM = sonno rapid eye movement; SAO2 = saturazione ossiemoglobinica.

raccomanda che nei neonati prematuri vengano sottoposti al test del seggiolino del neonato (ICSC) per 90-120 minuti per identificare episodi di desaturazione, apnea o bradicardia. I neonati che non superano l'ICSC dovrebbero essere testati in una culla per auto. Un più basso peso al momento del test ICSC è stato associato con un aumentato rischio di fallimento del test.

Oltre il basso peso si può ipotizzare che il meccanismo che contribuisce all'ALTE nei seggiolini di sicurezza per auto sia l'ostruzione delle vie aeree per collasso passivo del faringe durante l'inspirazione secondaria a flessione cervicale. Uno studio recente ha dimostrato che la dimensione della lingua nei neonati prematuri possa anche contribuire al restringimento delle vie aeree durante la flessione cervicale nei seggiolini per auto.

Il fumo da parte dei genitori del paziente può anche contribuire ad episodi ricorrenti di ALTE. È stato trovato che i neonati con ALTE di madri che fumano hanno un maggior numero di eventi ostruttivi rispetto ai neonati di madri non fumatrici.

Gli eventi ostruttivi nel paziente erano significativamente aumentati mentre dormiva nel seggiolino per auto (AHI, 9.4) rispetto a quando dormiva nella culla (AHI, 1.9) (Figura 1). Sebbene l'associazione tra OSA e ALTE non sia chiara, è mia opinione che dormire nel seggiolino per auto aumenti l'AHI ostruttivo, contribuendo possibilmente agli episodi di ALTE. Sono necessari ulteriori indagini per valutare la relazione tra OSA e ALTE. Altri fattori che contribuiscono agli episodi di ALTE possono essere il fumo dei genitori e il ridotto peso.

Sebbene non ci sia consenso riguardo la valutazione di neonati che si presentano con ALTE, i neonati che si presentano con episodi ricorrenti di ALTE hanno con maggiore probabilità una condizione sottostante e dovrebbero essere attentamente studiati. Gli ALTE ricorrenti si verificano nel 10-20% dei neonati. Bisogna considerare anche l'abuso sul bambino nella valutazione di ALTE ricorrenti.

Decorso clinico

Il paziente è stato ricoverato in ospedale. È stata iniziata una terapia per il GER con omeprazolo. Ha continuato ad alimentarsi con formula. La sua respirazione era stabile durante l'ospedalizzazione, e ha guadagnato peso. È stato dimesso a domicilio. È stato consigliato

ai genitori di continuare l'omeprazolo, di utilizzare il seggiolino per auto solo durante la guida, e di smettere di fumare. È rimasto stabile senza ulteriori ALTE.

Perle cliniche

1. *Basso peso alla nascita, posizione del collo, fumo della madre, e dimensione della lingua possono contribuire agli ALTE.*
2. *Gli eventi ostruttivi possono essere peggiorati dalla flessione del collo durante il sonno in un seggiolino per auto.*
3. *La polisonnografia nel seggiolino per auto è uno strumento diagnostico importante nei neonati che presentano sintomi respiratori nel seggiolino per auto.*

Riconoscimenti

Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi: Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

Altri contributi: L'autore ringrazia Carole Marcus, MBBCh, per il suo consiglio per il manoscritto. *CHEST* ha collaborato con gli autori al fine di garantire che venissero soddisfatte le politiche del Giornale sul consenso del paziente nel fornire informazioni.

Bibliografia

- Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastro-esophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr*. 2000;137(3):321-326.
- Tonkin SL, Vogel SA, Bennet L, Gunn AJ. Apparently life threatening events in infant car safety seats. *BMJ*. 2006;333(7580):1205-1206.
- Côté A, Bairam A, Deschenes M, Hatzakis G. Sudden infant deaths in sitting devices. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):384-389.
- Bass JL. The infant car seat challenge: determining and managing an "abnormal" result. *Pediatrics*. 2010;125(3):597-598.
- Franco P, Montemitto E, Scaillet S, et al. Fewer spontaneous arousals in infants with apparent life-threatening event. *Sleep*. 2011;34(6):733-743.
- Fu LY, Moon RY. Apparent life-threatening events: an update. *Pediatr Rev*. 2012;33(8):361-368.
- Jung WJ, Yang HJ, Min TK, et al. The efficacy of the upright position on gastro-esophageal reflux and reflux-related respiratory symptoms in infants with chronic respiratory symptoms. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(1):17-23.
- Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. *J Pediatr*. 2013;163(1):94-99.
- Davis NL, Gregory ML, Rhein L. Test-retest reliability of the infant car-seat challenge. *J Perinatol*. 2014;34(1):54-58.
- Hasenstab KA, Jadcherla SR. Respiratory events in infants presenting with apparent life threatening events: is there an explanation from esophageal motility? *J Pediatr*. 2014;165(2):250.
- Tonkin SL, McIntosh C, Gunn AJ. Does tongue size contribute to risk of airway narrowing in preterm infants sitting in a car safety seat? *Am J Perinatol*. 2014;31(9):741-744.

La toracosopia medica eco-guidata in assenza di versamento pleurico

Giampietro Marchetti, MD, FCCP; Alberto Valsecchi, MD; Davide Indellicati, MD; Sabrina Arondi, MD; Marco Trigiani, MD; Valentina Pinelli, MD

INTRODUZIONE: La toracosopia medica è una procedura diagnostico-terapeutica che consente lo studio della cavità pleurica. Le aderenze pleuriche rappresentano la principale controindicazione all'esecuzione della metodica. Abitualmente le lesioni pleuriche in assenza di versamento pleurico vengono studiate, previa valutazione ecografica, attraverso la toracosopia chirurgica video-assistita (VATS). Nessun dato risulta disponibile circa l'impiego dell'ecografia toracica nella toracosopia medica in assenza di versamento pleurico.

METODI: A partire da gennaio 2007 fino a giugno 2013, previo studio ecografico, 622 toracosopie mediche consecutive sono state eseguite senza indurre pneumotorace preparatorio. Abbiamo selezionato retrospettivamente una coorte di 29 pazienti affetti da patologie pleuriche senza versamento. Il V-VI spazio intercostale lungo la linea medio ascellare è stato scelto come punto di ingresso allorché veniva riscontrato un ben visibile segno dello scivolamento ecografico (sliding sign). In tali casi si è riusciti ad esplorare il cavo pleurico e a eseguire plurime biopsie pleuriche.

RISULTATI: L'età media dei pazienti inclusi nello studio risultava pari a 62,8 anni, 20 erano uomini e le restanti 9 donne. Siamo riusciti ad evitare le aderenze pleuriche e ad eseguire un adeguato numero di biopsie pleuriche. Non abbiamo riscontrato traumi del parenchima polmonare né sanguinamenti o ematomi. 17 pazienti non presentavano alcuna aderenza pleurica, 4 mostravano una sola aderenza, plurime aderenze si sono riscontrate in 8 casi; in tutti i casi è stato possibile esplorare il cavo pleurico ed eseguire adeguati prelievi biotipici. La diagnosi istologica più frequente era rappresentata dal mesotelioma pleurico.

CONCLUSIONI: Questo studio dimostra che l'ecografia toracica consente di identificare con precisione le aderenze pleuriche. Inoltre in mani esperte l'ultrasonografia toracica consente di guidare la toracosopia medica anche in assenza di versamento pleurico, sostituendosi alla VATS nell'approccio diagnostico di tali pleuropatie.

CHEST Edizione Italiana 2015; 2:50

Manoscritto ricevuto il 20 maggio 2014; revisione accettata l'1 agosto 2014; pubblicato online in originale il 4 settembre 2014.

ABBREVIAZIONI: MT = toracosopia medica; VATS = toracosopia chirurgica video-assistita

AFFILIAZIONI: Divisione di Pneumologia (Drs Marchetti e Trigiani), Spedali Civili di Brescia, Brescia; Scuola di specializzazione in malattie dell'apparato respiratorio (Drs Valsecchi e Arondi), Università degli studi di Brescia, Brescia; Scuola di specializzazione in malattie dell'apparato respiratorio (Dr Indellicati), Università degli studi di Torino, Torino; Divisione di Pneumologia (Dr Pinelli), Ospedale San Bartolomeo, Sarzana (La Spezia), Italia.

SUPPORTO FINANZIARIO: Gli autori hanno dichiarato di non aver ricevuto alcun finanziamento per l'esecuzione di questo studio.

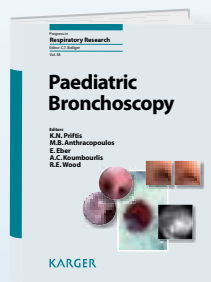
CORRISPONDENZA: Alberto Valsecchi, MD, via M. Greppi, 6, Robbiate (LC), Lombardy, Italy; e-mail: dr.valsecchi@yahoo.it

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

DOI: 10.1378/chest.14-0637. CHEST 2015; 147(4):1008-1012

The 'Blue Series'

buy it from MIDIA



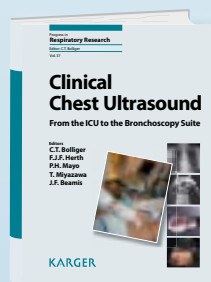
Vol. 38

Paediatric Bronchoscopy

Editors: Piftitis, K.N. (Athens); Anthracopoulos, M.B. (Patras); Eber, E. (Graz); Koumbourlis, A.C. (Washington, D.C.); Wood, R.E. (Cincinnati, Ohio)
X + 212 p., 136 fig., 86 in color, 37 tab., and online supplementary material, hard cover, 2010
EUR 157.- / ISBN 978-3-8055-9310-6

'The text is succinct, well organized, and has high-resolution photographs throughout, which will provide any interested clinician an excellent and efficient introduction to or review of the art of pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy.'

Respiratory Care



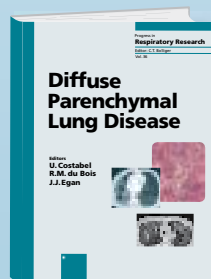
Vol. 37

Clinical Chest Ultrasound

From the ICU to the Bronchoscopy Suite
Editors: Bolliger, C.T. (Cape Town); Herth, F.J.F. (Heidelberg); Mayo, P.H. (New Hyde Park, N.Y.); Miyazawa, T. (Hiroshima); Beamis, J.F. (Burlington, Mass.)
X + 222 p., 214 fig., 41 in color, 11 tab., and online supplementary material, hard cover, 2009
EUR 157.- / ISBN 978-3-8055-8642-9

'... an excellent reference text, which is both scientifically strong and of great practical use for clinicians who perform procedures in the intensive care unit and bronchoscopy laboratory. It is a mustread for trainees and a terrific read for those out in practice who want to keep pace with technological advances in the clinical arena.'

Respiratory Care



Vol. 36

Diffuse Parenchymal Lung Disease

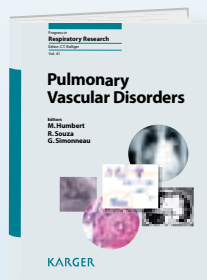
Editors: Costabel, U. (Essen); du Bois, R.M. (London); Egan, J.J. (Dublin)
X + 348 p., 144 fig., 15 in color, 47 tab., hard cover, 2007
EUR 192.- / ISBN 978-3-8055-8153-0

'This is an excellent reference book that reflects the substantial recent progress in the field of diffuse parenchymal lung disease.'

Respiratory Care

The 'Blue Series'

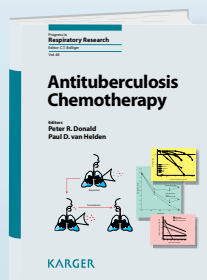
buy it from MIDIA



Vol. 41

Pulmonary Vascular Disorders

Editors: M. Humbert (Clamart); R. Souza (São Paulo); G. Simonneau (Clamart)
X + 290 p., 82 fig., 21 in color, 45 tab., hard cover, 2012
EUR 177.-
ISBN 978-3-8055-9914-6



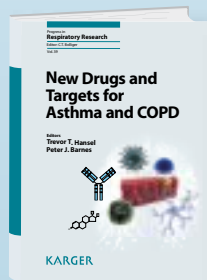
Vol. 40

Antituberculosis Chemotherapy

Editors: Donald, P.R.; van Helden, P.D. (Tygerberg)
X + 252 p., 53 fig., 2 in color, 50 tab., hard cover, 2011
EUR 157.-
ISBN 978-3-8055-9627-5

'This book is a comprehensive collection of well-written reviews on the treatment of TB. ... the editors are to be congratulated on producing a thoroughly useful reference book which is relevant and readable for both pharmacologists and clinicians treating patients with TB.'

British Journal of Clinical Pharmacology



Vol. 39

New Drugs and Targets for Asthma and COPD

Editors: Hansel, T.T.; Barnes, P.J. (London)
XIV + 310 p., 80 fig., 67 in color, 46 tab., hard cover, 2010
EUR 207.-
ISBN 978-3-8055-9566-7

'... For the interested reader, this tertiary text brings together information that would otherwise require extensive research of the primary literature. ... This book is a focused reference, highly recommended for any medical or pharmaceutical library.'

The Annals of Pharmacotherapy

Direttamente a casa tua.

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

MIDIA srl
Tel. 040 372 04 56
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

KARGER

REVINTY Ellipta 92/22

fluticasone furoato e vilanterolo trifrenato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE REVINTY Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifrenato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 100 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifrenato). **Eccipienti(i) con effetti noti:** Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando l'uso di un medicinale di associazione (beta₂-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo, FEV₁) <70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia Asma Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni: Una dose di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta₂-agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta₂-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedono una dose più alta di corticosteroide inalatorio in associazione con un beta₂-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno. *Bambini di età inferiore ai 12 anni:* La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. *BPCO Adulti di età maggiore o uguale a 18 anni:* Una inalazione di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 microgrammi rispetto alla dose da 92/22 microgrammi e vi è invece un potenziale aumento del rischio di polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 16-17 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. *Popolazione pediatrica* Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di REVINTY Ellipta nella popolazione pediatrica nell'indicazione BPCO. *Popolazioni speciali Pazienti anziani (>65 anni)* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione renale* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica* Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.

ISTRUZIONI PER L'USO

1. Leggere di seguito prima di iniziare Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

CONTADOSI

Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.

Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.

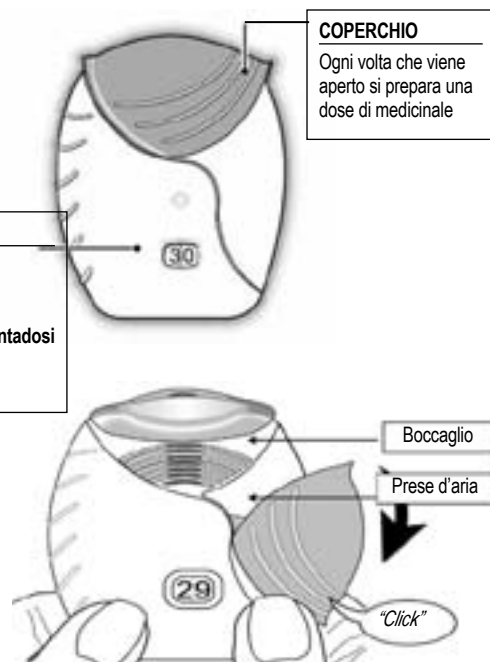
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.

Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.

Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

2. Come preparare una dose

- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
- Non agitare l'inalatore.
- Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'.
- Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma. Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.
- Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertire la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.



Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto**, prima di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. 4.4

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma o BPCO senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Ellipta. **Broncospasmo paradossale** Si può verificare broncospasmo paradossale con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. **Effetti cardiovascolari** Con l'uso di farmaci simpaticomimetici, compreso REVINTY Ellipta, possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali ad esempio aritmie cardiache, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. **Pazienti con compromissione epatica** Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). **Effetti sistemici dei corticosteroidi** Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. **Iperglicemia** Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. **La polmonite nei pazienti con BPCO** Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea $<25 \text{ kg/m}^2$ ed i pazienti con un FEV₁ (Forced Expiratory Volume, volume espiratorio forzato in 1 secondo) $<50\%$ del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. **Eccipienti** I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. **Interazione con beta-bloccanti** I farmaci bloccanti i recettori beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta₂-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti beta₂-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. **Interazione con gli inibitori del CYP3A4** Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'AUC₍₀₋₂₄₎ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'AUC₍₀₋₁₎ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai beta₂-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. **Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina** Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. **Medicinali simpaticomimetici** La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. REVINTY Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti beta₂-agonisti adrenergici a lunga azione. **Popolazione pediatrica** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. **Allattamento** Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta₂-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità** Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo

trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza** Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite* - Infezioni delle vie aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
Patologie cardiache	Extrasistole	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia	Molto comune Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia - Mal di schiena - Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Descrizione delle reazioni avverse selezionate Polmonite In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente ($n=3.255$), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 *versus* 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. **Fratture** In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessive è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi ($< 1\%$). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in $< 1\%$ dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata $< 1\%$, e di solito associata a trauma. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio Segni e sintomi** Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati nel superamento del dosaggio di altri beta₂-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). **Trattamento** Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. **Meccanismo d'azione** Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta₂ a lunga durata d'azione). **Effetti farmacodinamici Fluticasone furoato** Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). **Vilanterolo trifrenato** Il vilanterolo trifrenato è un agonista beta₂-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta₂-adrenergici, compreso vilanterolo trifrenato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta₂, aumentano il numero dei recettori e la sensibilità e i LABA avviano il recettore glucocorticoido per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare delle cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi biotipici sulle vie aeree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. **Efficacia e sicurezza clinica Asma** Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [$n = 201$] e FF 92 microgrammi [$n=205$] rispetto al placebo [$n = 203$], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [$n = 197$] e FF 184 microgrammi [$n = 194$], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [$n = 195$]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del FEV₁ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

TABELLA 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti	193 mL	210 mL	36 mL	172 mL
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95% IC)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Media ponderata del FEV₁ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti	136 mL	206 mL	116 mL	302 mL
Valore di P	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% IC)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valore di P	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valore di P	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti	33,5 L/min	32,9 L/min	14,6 L/min	33,3 L/min
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti	30,7 L/min	26,2 L/min	12,3 L/min	28,2 L/min
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)
<i>*FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo</i>				

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa di asma che richiedesse corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV₁ predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p=0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata di 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazioni per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). Studi verso combinazioni di salmeterolo/fluticasone propionato (FP) In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV₁ (0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0,073, 0,034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. Fluticasone furoato in monoterapia Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV₁ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) e 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e del 17,9% (95% IC 10,0, 25,7, p<0,001), rispettivamente, rispetto al placebo. Studio di stimolazione con allergeni L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV₁ seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22

microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante stimolazione con metacolina. *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva* Il programma di sviluppo clinico della BPCO includeva uno studio randomizzato e controllato a 12 settimane (H2C113107), due studi di 6 mesi (H2C112206, H2C112207) e due studi (H2C102970, H2C102871) di un anno randomizzati e controllati in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi comprendevano misurazioni di funzionalità polmonare, dispnea e di riacutizzazioni moderate e gravi. *Studi a sei mesi* H2C112206 e H2C112207 erano studi a 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo che hanno confrontato l'effetto della combinazione con vilanterolo e del FF in monoterapia e placebo. H2C112206 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi [n=206] e fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=206] rispetto a FF 92 microgrammi [n=206], vilanterolo 22 microgrammi [n=205] e placebo [n=207], tutti somministrati una volta al giorno. H2C112207 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=204] e fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi [n=205] rispetto a FF 92 microgrammi [n=204], FF 184 microgrammi [n=203] e vilanterolo 22 microgrammi [n=203] e placebo [n = 205], tutti somministrati una volta al giorno. Tutti i pazienti dovevano avere avuto una storia di fumatore di almeno 10 pack-years; un rapporto FEV₁/FVC post-salbutamolo minore o uguale a 0,70; un FEV₁ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e allo screening un punteggio della dispnea secondo il Modified Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 (scala 0-4). Allo screening, il FEV₁ medio pre-broncodilatatore era di 42,6% e il predetto di 43,6%, e la reversibilità media era di 15,9% e 12% negli studi H2C112206 e H2C112207, rispettivamente. Gli endpoints co-primari in entrambi gli studi erano la media ponderata del FEV₁ da zero a 4 ore post-dose al giorno 168 e la variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-dose al giorno 169. In un'analisi integrata di entrambi gli studi, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. Al giorno 169 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno aumentato la media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 129 mL (95% IC: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (95% IC: 46, 121 mL, p<0,001) rispettivamente in confronto al placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato il FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose di 46 mL rispetto al vilanterolo (95% IC: 8, 83 mL, p=0,017). Al giorno 168 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno incrementato la media corretta del FEV₁ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 193 mL (IC 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e di 145 mL (95% IC: 108, 181 mL, p<0,001), rispettivamente, in confronto a placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato la media corretta del FEV₁ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 148 mL rispetto a FF in monoterapia (95% IC: 112, 184 mL, p<0,001). *Studi a 12 mesi* Gli studi H2C102970 e H2C102871 erano della durata di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che hanno messo a confronto l'effetto di fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi con vilanterolo 22 microgrammi, tutti somministrati una volta al giorno, al tasso annuo di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO, con una storia di fumatore di almeno 10 pack-years e un rapporto FEV₁/FVC post-salbutamolo inferiore o uguale a 0,70 ed un FEV₁ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e una storia documentata ≥ 1 riacutizzazione di BPCO che ha richiesto antibiotici e/o corticosteroidi per via orale o ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti alla visita 1. L'endpoint primario era il tasso annuo di riacutizzazioni moderate e gravi. Riacutizzazioni moderate/gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o di ricovero in ospedale. Entrambi gli studi avevano 4 settimane di run-in durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio in cieco per 52 settimane. Prima del run-in, i soggetti dovevano interrompere la terapia con i precedenti farmaci per la BPCO tranne broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era consentito l'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria (beta₂-agonisti e anticolinergici), combinazione di ipratropio/salbutamolo, beta₂-agonisti per via orale, e preparazioni a base di teofillina. I corticosteroidi orali e gli antibiotici erano concessi per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti hanno utilizzato salbutamolo "al bisogno" in tutti gli studi per tutta la loro durata. I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno ha come risultato un tasso annuo inferiore di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO rispetto a vilanterolo (Tabella 2).

TABELLA 2. Analisi dei tassi di riacutizzazione dopo 12 mesi di trattamento

Endpoint	H2C102970		H2C102871		H2C102970 e H2C102871 integrati	
	Vilanterolo (n=409)	Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=409)	Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=818)	Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 (n=806)
Riacutizzazioni moderate e gravi						
Tasso annuale medio corretto	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Rapporto vs VI 95% IC		0,79 (0,64, 0,97)		0,66 (0,54, 0,81)		0,73 (0,63, 0,84)
Valore di p		0,024		<0,001		<0,001
% di riduzione (95% IC)		21 (3,36)		34 (19,46)		27 (16,37)
Differenza assoluta in numero per anno vs VI (95% IC)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Tempo alla prima riacutizzazione: Hazard ratio (95% IC)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% Riduzione del rischio %		20		28		24
Valore di p		0,036		0,002		p<0,001

In una analisi integrata degli studi H2C102970 e H2C102871 alla settimana 52, è stato osservato nel confronto tra il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi versus vilanterolo 22 microgrammi un miglioramento nella media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (42 mL 95% IC: 0,019, 0,064, p<0,001). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Complessivamente, in entrambi gli studi combinati 2.009 pazienti (62%) avevano storia/fattori di rischio cardiovascolare allo screening. L'incidenza di storia/fattori di rischio cardiovascolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento con pazienti che soffrivano più comunemente di ipertensione (46%), seguita da ipercolesterolemia (29%) e diabete mellito (12%). Effetti simili nella riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi sono stati osservati in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con una storia/fattori di rischio cardiovascolare, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha determinato un tasso significativamente inferiore di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi rispetto a vilanterolo (media corretta dei tassi annui di 0,83 e 1,18, rispettivamente, riduzione del 30% (IC 95%: 16,42%, p<0,001). Miglioramenti sono stati osservati anche in questo sottogruppo alla settimana 52 quando si confronta il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi vs vilanterolo 22 microgrammi nella media corretta del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (44 mL 95% IC: 15,73 mL, p=0,003). *Studi verso le combinazioni salmeterolo/fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 12 settimane (H2C113107) nei pazienti con BPCO sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno al mattino che salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti rispetto al basale nella funzione polmonare. Gli incrementi medi corretti del trattamento rispetto al basale nel FEV₁ come media ponderata nelle 0-24 h di 130 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 108 mL (salmeterolo/FP) hanno dimostrato un miglioramento complessivo della funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza media corretta del trattamento di 22 mL (95% IC: -18, 63mL) tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,282). La variazione media corretta rispetto al basale nel FEV₁ al giorno 85 era 111 mL nel gruppo fluticasone furoato / vilanterolo e 88 mL nel gruppo salmeterolo/FP; la differenza di 23 mL tra i gruppi di trattamento (95% IC: -20, 66) non era clinicamente significativa o statisticamente significativa (p=0,294). Non è stato condotto alcuno studio comparativo rispetto a salmeterolo/FP rispetto altri broncodilatatori di uso consolidato e allo scopo di confrontarne gli effetti sulle riacutizzazioni della BPCO. *Popolazione pediatrica* L'Agenzia

Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. *In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche *in vitro* nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbonato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O-dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 - e β_2 -agonista.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni) Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'AUC₍₀₋₂₄₎ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'AUC₍₀₋₂₄₎ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata.

Compromissione renale

Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta₂-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi.

Compromissione epatica

A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come AUC₍₀₋₂₄₎) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani.

Altre popolazioni speciali

Nei soggetti con asma, le stime della AUC₍₀₋₂₄₎ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte del 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'AUC₍₀₋₂₄₎ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'AUC₍₀₋₂₄₎ stimata di fluticasone furoato nei soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO.

Sesso, peso e Indice di massa corporea (BMI)

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta₂-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità.

Genotossicità e cancerogenicità

Fluticasone furoato Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. **Vilanterolo trifrenatato** Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifrenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifrenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri beta₂-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifrenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Tossicità riproduttiva

Fluticasone furoato Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelle alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. **Vilanterolo trifrenatato** Vilanterolo trifrenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifrenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta₂-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furoato né vilanterolo trifrenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato. Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla con 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51

Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006

REVINTY Ellipta 184/22

fluticasone furoato e vilanterolo trifrenatato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE REVINTY Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 200 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifrenatato). **Eccipiente(i) con effetti noti:** Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta₂-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria): - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta₂-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno".

4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia Asma Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni Una dose di REVINTY Ellipta da 184/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta₂-agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta₂-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano una dose più alta di corticosteroide inalatorio in combinazione con un beta₂-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. La dose massima raccomandata è REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi una volta al giorno. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno.

Bambini di età inferiore ai 12 anni: La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. Popolazioni speciali Pazienti anziani (>65 anni) In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio va eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.

ISTRUZIONI PER L'USO

1. Leggere di seguito prima di iniziare

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

CONTADOSI

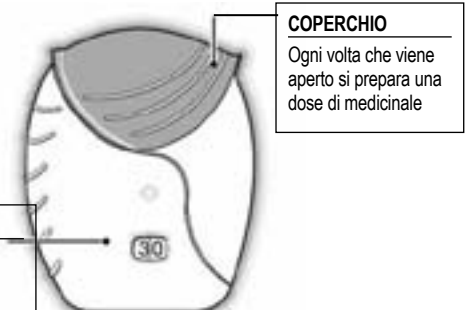
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.

Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.

Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.

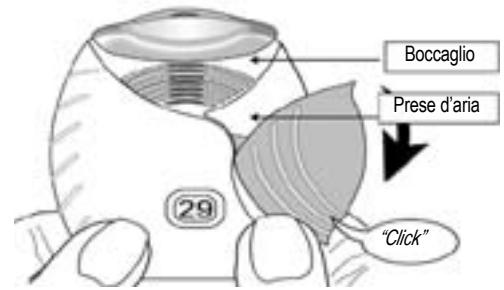
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.

Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.



2. Come preparare una dose

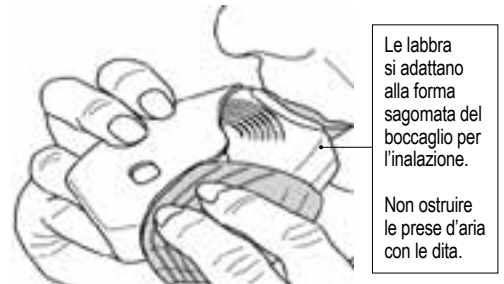
- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
 - Non agitare l'inalatore.
 - Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'.
 - Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.
- Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione. Non ostruire le prese d'aria con le dita. Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.



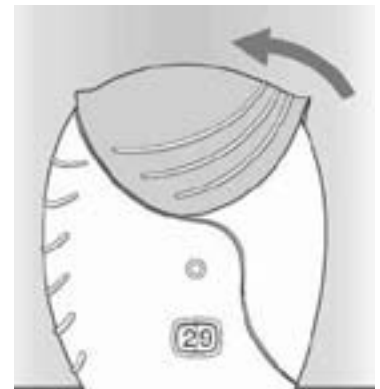
4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4**

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Elipta. **Broncospasmo paradossico** Si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Elipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. **Effetti cardiovascolari** Con l'uso di farmaci simpaticomimetici compreso REVINTY Elipta possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. **Pazienti con compromissione epatica** Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). **Effetti sistemici dei corticosteroidi** Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. **Iperglicemia** Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. **La polmonite nei pazienti con BPCO** Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea $<25 \text{ kg/m}^2$ ed i pazienti con un FEV₁ (Forced Expiratory Volume, volume espiratorio forzato in 1 secondo) $<50\%$ del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Elipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. **Eccipienti** I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.



4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. **Interazione con beta-bloccanti** I farmaci bloccanti i recettori beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta₂-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti beta₂-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. **Interazione con gli inibitori del CYP3A4** Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'AUC₍₀₋₂₄₎ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'AUC₍₀₋₂₄₎ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai

beta₂-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. **Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina** Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. **Medicinali simpaticomimetici** La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. **REVINTY Ellipta** non deve essere usato in combinazione con altri beta₂-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti beta₂-agonisti adrenergici a lunga azione. **Popolazione pediatrica** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. **Allattamento** Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta₂-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità** Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenze. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione (i) avversa (e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * - Infezioni delle vie aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
Patologie cardiache	Extrasistole	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia	Molto comune Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia - Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Descrizione delle reazioni avverse selezionate **Polmonite** In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 versus 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. **Fratture** In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessive è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** **Segni e sintomi** Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta₂-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). **Trattamento** Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveneni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** **Categoria farmacoterapeutica:** Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. **Meccanismo d'azione** Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta₂ a lunga durata d'azione). **Effetti farmacodinamici** **Fluticasone furoato** Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). **Vilanterolo trifenatato** Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta₂-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta₂-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta₂, aumentano il numero dei recettori e la sensibilità e i LABA attivano il recettore glucocorticoidale per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare di cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi biotici sulle vie aeree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a

dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. **Efficacia e sicurezza clinica Asma** Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato / vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n=203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n=197] e FF 184 microgrammi [n=194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n=195]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del FEV₁ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	HZA106829		HZA106827	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV₁ (pre- broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti	193 mL	210 mL	36 mL	172 mL
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p=0,405	p<0,001
(95% IC)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Media ponderata del FEV₁ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti	136 mL	206 mL	116 mL	302 mL
Valore di P	p=0,048	p=0,003	p=0,06	p<0,001
(95% IC)	(1,270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178,426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti	11,7%	6,3%	10,6%	19,3%
Valore di P	p<0,001	p=0,067	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(4,9, 18,4)	(-0,4, 13,1)	(4,3, 16,8)	(13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei periodi di 24 ore senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti	8,4%	4,9%	12,1%	18,0%
Valore di P	p=0,010	p=0,137	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(2,0, 14,8)	(-1,6, 11,3)	(6,2, 18,1)	(12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti	33,5 L/min	32,9 L/min	14,6 L/min	33,3 L/min
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(22,3, 41,7)	(24,8, 41,1)	(7,9, 21,3)	(26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti	30,7 L/min	26,2 L/min	12,3 L/min	28,2 L/min
Valore di P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
(95% IC)	(22,5, 38,9)	(18,0, 34,3)	(5,8, 18,8)	(21,7, 34,8)

*FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa dell'asma che richiedeva corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV₁ predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazione per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV₁ pre-dose da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantatquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). *Studi verso combinazioni di salmeterolo / fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV₁(0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0,073, 0,034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. *Fluticasone furoato in monoterapia* Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non

era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV₁ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) 145 mL (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p<0,001), rispettivamente, rispetto al placebo. **Studio di stimolazione con allergeni** L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV₁ seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante test di stimolazione con metacolina. **Popolazione pediatrica** L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonerazione dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche **Assorbimento** La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone. **Distribuzione** In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media >99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite. **Biotrasformazione** Sulla base di dati in vitro, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 e β_2 -agonista. **Eliminazione** In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO. **Popolazione pediatrica** Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni. **Popolazioni speciali** **Pazienti anziani** (> 65 anni) Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'AUC₍₀₋₂₄₎ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'AUC₍₀₋₂₄₎ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata. **Compromissione renale** Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta₂-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi. **Compromissione epatica** A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come AUC₍₀₋₂₄₎) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose- normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani. Altre popolazioni speciali Nei soggetti con asma, le stime della AUC₍₀₋₂₄₎ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'AUC₍₀₋₂₄₎ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'AUC₍₀₋₂₄₎ stimata di fluticasone furoato per i soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO. Sesso, peso e indice di massa corporea (BMI) Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta₂-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità. **Genotossicità e cancerogenicità** Fluticasone furoato Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifenatato Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri beta₂-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. **Tossicità riproduttiva** Fluticasone furoato Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci

sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifrenato Vilanterolo trifrenato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifrenato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta₂-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furato né vilanterolo trifrenato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del bocaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, polioossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla di 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate, nformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Glaxo Group Limited - 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/13/886/004; EU/1/13/886/005; EU/1/13/886/006. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2014.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51

Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006

VUOI AVERE COPIE DI RESPIRO DA OFFRIRE AI TUOI PAZIENTI?



**CHIEDILE
AI PARTNER**
oppure
acquista online
sul sito
www.midiaonline.it
oppure
telefona
al numero
040 3720456

www.respironews.it

I TASCABILI DI CHEST



MIDIA
EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

INDICE DEGLI INSERZIONISTI APRILE-GIUGNO 2015

American College of Chest Physicians

CHEST 2015, Montreal A-5
CHEST 2016, Shanghai..... III copertina
CHEST Membership A-12 - A-13

AstraZeneca

Eklira®Genuair® II copertina - A-1 - A-2 - A-3 - A-4

Flaem Nuova

Flaem ProLine® A-14

International Conference on Respiratory Pathophysiology, Sleep and Breathing

15-17 giugno 2016, Roma A-10

Linde Medica

Remeo® A-11

Menarini

Revinty® Ellipta®..... A-16 - A-18 - A-19 - A-20 - A-21
A-22 - A-23 - A-24 - A-25 - A-26 - A-27 - A-28 - A-29

MIDIA Edizioni

I tascabili di CHEST A-30
Il test da sforzo cardiopolmonare A-11
L'editoria delle malattie respiratorie A-10
Karger A-17
Respiro A-30

ResMed

Astral™ A-8

TEVA

Istituzionale IV copertina

Save the Dates for CHEST World Congress 2016

SHANGHAI, CHINA • APRIL 15-17

Don't miss CHEST World Congress 2016, organized with support of the Chinese Thoracic Society. CHEST World Congress connects clinicians from around the world specializing in pulmonary, critical care, and sleep medicine to offer:

- Relevant, innovative, and diverse education opportunities similar to the CHEST Annual Meeting in North America
- Original research and guideline recommendations from the journal *CHEST*
- Networking and social opportunities to connect you with influential international professionals from your field

Participate in a variety of educational experiences ranging from hands-on simulation training and keynote addresses to presentations by leading health-care experts and reports on the latest research in chest medicine.

Offered with the support of:



> Watch for Details chestnet.org

Molto
difficile



La scala dell'abilità umana

- C'è una scala delle cose della vita - noi la chiamiamo la "scala dell'abilità umana"
- Noi pensiamo che i dispositivi inalatori debbano stare proprio all'estremità intuitiva della scala, così chiunque può prenderli e usarli

Difficile



*Le sedie sdraio
si collocano
più o meno qui*



Facile



*Noi pensiamo che
i dispositivi inalatori
debbano collocarsi qui*



Intuitivo



TEVA

Respiratory

Laboratory of Life