

PAIN AND COUGH

HIGHLIGHTS



Fondazione
Internazionale
Menarini

19-21 marzo 2015
Firenze

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Dal dolore alla tosse: meccanismi centrali e periferici di Sensibilizzazione



Pain



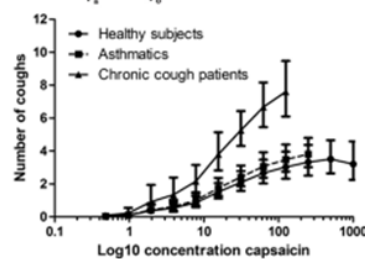
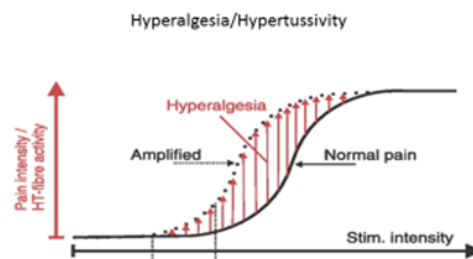
Cough

Possono esistere delle analogie fra i meccanismi che determinano la genesi degli stimoli dolorosi e la genesi della tosse? Il Prof. Bradley Undem di Baltimora, ha aperto questo simposio con una lettura che ha approfondito i meccanismi fisiologici e fisiopatologici alla base di entrambi gli stimoli, affermando che pur in contesti diversificati sono presenti delle similitudini e che queste similitudini sono la regola. In soggetti sensibilizzati si possono manifestare sia



fenomeni di iperalgesia che di ipertossigenicità in seguito a stimoli apparentemente innocui quali sfiorare la superficie cutanea nel primo caso o parlare, ridere od anche lavarsi i denti nel secondo caso. Se nel primo caso si parla di allodinia, nel secondo caso possiamo parlare di allotossicità. Ed in entrambi i casi il grado di sensibilizzazione aumenta a livello delle terminazioni nocicettive.

UNDEM BRADLEY
School of Medicine,
SOM DOM Bay
Clinical Immunology
The Johns Hopkins
University School of
Medicine
Baltimore (MD, USA)



Young et al, 2010

Quali sono i principali meccanismi coinvolti in questi due fenomeni? Quali sono le principali vie recettoriali? Sono queste localizzate a livello centrale o periferico?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015

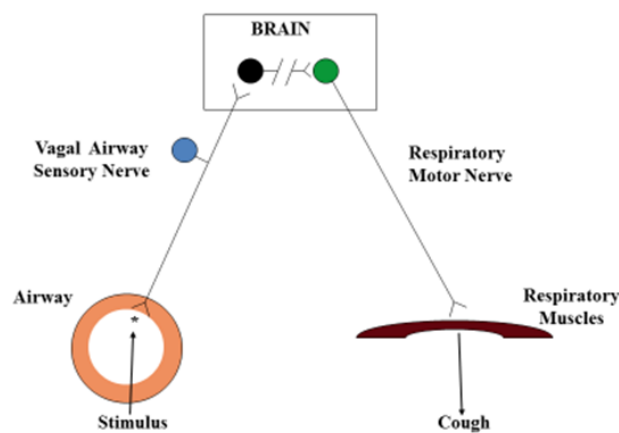


Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Quali sono le principali interazioni fra i meccanismi centrali e periferici che regolano la tosse?

The Cough Reflex Arc

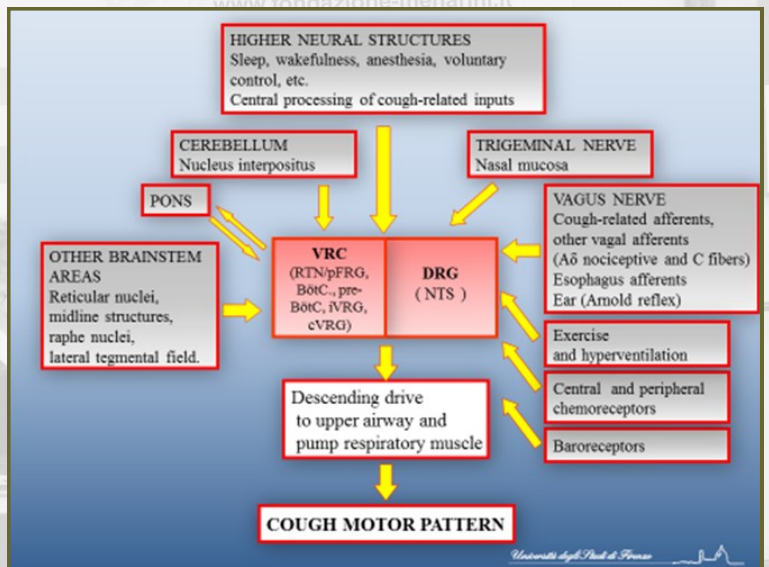


Le interazioni fra i meccanismi centrali e periferici che regolano la tosse sono estremamente complessi. La Prof.ssa Donatella Mutolo di Firenze e il Prof. Brendan Canning di Baltimora, si sono succeduti nel descrivere i principali meccanismi di interazione fra le differenti strutture nervose localizzate a livello centrale e periferico. Lo stimolo della tosse infatti è modulato da centri nervosi del cervelletto, del ponte, dei nuclei reticolari o di strutture superiori, ma anche dal nervo trigemino e dal nervo vago; da barocettori e da chemocettori



MUTOLO DONATELLA
Dipartimento
di Medicina
Sperimentale e Clinica
Florence (Italy)

centrali e periferici. E gli stimoli tussigeni a cui le persone possono essere sottoposte agiscono a differenti livelli sia centrali che periferici. L'asma ad esempio provoca tosse, così come le infezioni virali ed entrambe coinvolgono la via delle bradichinine, mentre l'acidificazione delle vie aeree o fenomeni di aspirazione agiscono attraverso l'attivazione della via dell'acido citrico. Altre sostanze quali l'Ozono o inquinanti atmosferici come ad esempio il TDI (diisocianato di toluene) presente in composti a base di schiume e saponi, agiscono attraverso l'attivazione dei recettori TRPA1



CANNING BRENDAN J.
Asthma and Allergy
Center
Johns Hopkins Asthma
and Allergy Center
Hopkins Bayview Circle
Baltimore (MD, USA)

Quali sono i legami fra queste vie quali TRPA1, TRPV1, acido citrico, Bradichinine e Tosse?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Quanto è importante l'autocontrollo dello stimolo della tosse?

Urge-to-Cough - The perception of a need to cough

Urge-to-Cough
Category Scale

0	No need to cough
0.5	Very, very slight
1	Very slight
2	Slight
3	Moderate
4	Somewhat severe
5	Severe
6	
7	Very severe
8	
9	Very, very severe (almost maximal)
10	Maximum Urge-to-Cough

Davenport, P.W., C.M. Sapienza and D.C. Bolser. Psychophysical assessment of the Urge-to-Cough. *European Respiratory Review* 12(85): 249-253, 2002

Il Prof. Paul Davenport di Gainesville ha affrontato il tema dell'urgenza di tossire, cioè quello stimolo, o meglio ancora quella soglia oltre la quale noi iniziamo a tossire. L'argomento è estremamente importante perché la tosse è un meccanismo di difesa delle vie aeree e deve intervenire prontamente tutte le volte che uno stimolo irritante entra in contatto con esse. Esistono tutta una serie di metodologie per valutare nei singoli pazienti il livello soglia della loro "urgenza di tossire", sia questionari che test

sperimentali quali il test alla capsaicina. In tal modo è possibile individuare quei pazienti che sono a rischio di aspirazione di sostanze tossiche o irritanti al livello delle vie aeree. Pazienti affetti da malattie che colpiscono le strutture muscolari, quali ad esempio i pazienti affetti da Parkinson sono tra quelli a maggior rischio di incorrere in fenomeni di aspirazione nelle vie aeree, soprattutto in presenza di disfagia. Anche stati d'ansia o la semplice paura di tossire sono altre condizioni che espongono i pazienti al rischio di aspirazione nelle vie aeree. Una condizione questa che oltre ad essere la porta di ingresso di stati infiammatori/infettivi nei casi più gravi può essere causa di soffocamento.

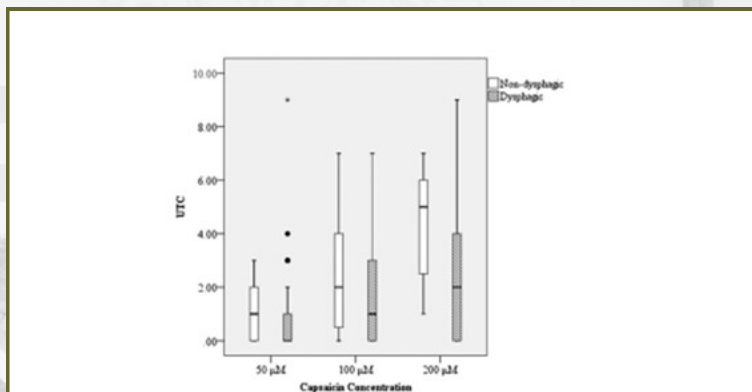


Figure 1 - Median UTC ratings by capsaicin concentration in participants with and without dysphagia. The boxes indicate the first and third quartile of UTC scores, and the whiskers indicate the SE. Outliers are indicated by ● or *.

Troche, M.S., A.E. Brandimonte, M.S. Okun, P.W. Davenport and K.W. Hegland. Decreased Cough Sensitivity and Aspiration in Parkinson's Disease. *Chest*, 146(5):1294 - 1299, 2014.

Quali sono i meccanismi responsabili di questo stimolo? E quali le aeree cerebrali coinvolte?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



DAVENTPORT PAUL W
Department of
Physiological Sciences
Health Science Center
University of Florida
Gainesville (FL, USA)

PAIN AND COUGH

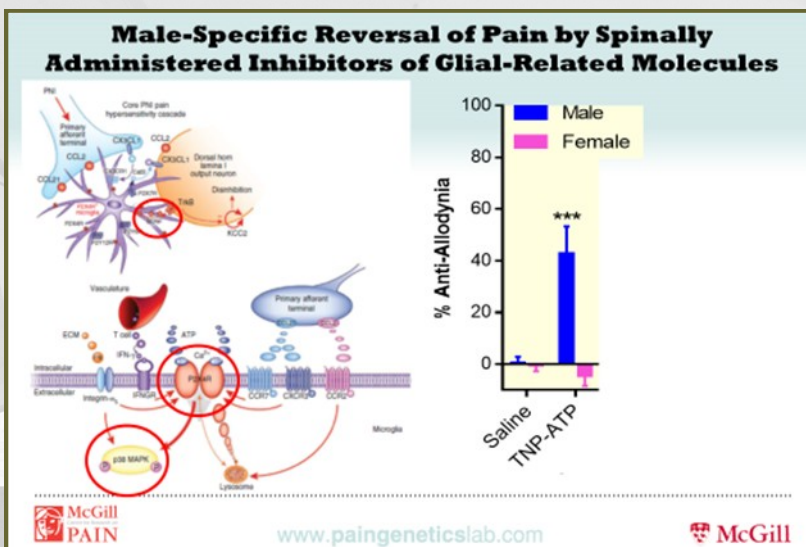
Firenze, 19-21 marzo 2015



Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Chi avverte di più il dolore: gli uomini o le donne?



Il Prof. Jeffrey Mogil di Montreal ha affrontato questo interessantissimo tema: sono gli uomini o sono invece le donne più sensibili agli stimoli dolorosi? Innanzitutto emerge che le vie nocicettive fra i due generi sono profondamente diversi, se infatti negli uomini sono principalmente coinvolte le cellule della microglia, nelle donne sono invece le Cellule T le principali mediatrici dello stimolo doloroso. Esistono inoltre delle

differenze sia quantitative che qualitative anche dal punto di vista puramente farmacologico. Da

esperienze condotti nei ratti, le femmine hanno mostrato una maggiore sensibilità al dolore, la loro reazione nocicettiva è significativamente più veloce rispetto a quelle dei maschi. Se invece paragoniamo l'effetto antidolorifico della morfina da sola rispetto all'associazione fra morfina e destrometorfano nei maschi emerge chiaramente la maggior attività antidolorifica dell'associazione, mentre nelle femmine i due trattamenti hanno lo stesso identico effetto. Due generi differenti con vie e risposte al dolore radicalmente diverse.



Rimane ora da rispondere alla domanda iniziale: chi sono più sensibili al dolore gli uomini oppure le donne?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



MOGIL JEFFREY S.
Department of
Psychology
McGill University
Montreal (QC, Canada)

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



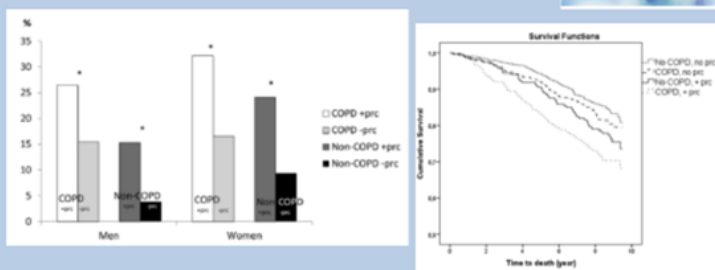
Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

La tosse: il sintomo più fastidioso nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva

Subjects with COPD and productive cough have an increased risk for exacerbations and death
Respiratory Medicine (2015) 109, 88–95

Anne Lindberg ^{a,*}, Sami Sawalha ^a, Linnea Hedman ^b,
Lars-Gunnar Larsson ^a, Bo Lundbäck ^c, Eva Rönnmark ^b

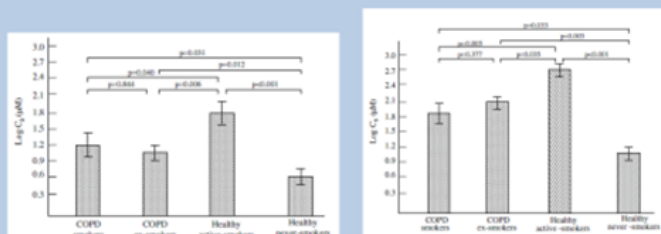


Nell'ultima classificazione della COPD la tosse non viene citata, essa è tuttavia ben lungi dall'essere un sintomo innocente, bensì è un fattore estremamente importante, come affermato dal Prof. Giovanni Fontana di Firenze. I pazienti infatti affetti da COPD e tosse sono a più alto rischio sia di esacerbazione della malattia sia di morte, rispetto ai pazienti senza tosse. Ma quali sono i meccanismi che provocano la tosse nei soggetti affetti da COPD? Stato infiammatorio delle vie aeree, eccesso di escrezioni di muco, malattie concomitanti,

l'inalazione continuativa di sostanze irritanti quali le sigarette e l'aumentata sensibilizzazione al riflesso della tosse. Tra le malattie concomitanti rivestono un ruolo di primaria importanza la bronchiectasia e la malattia da reflusso gastroesofageo. Il fumo di sigaretta a sua volta agisce attraverso la stimolazione delle cellule infiammatorie. Infine la diagnosi e il trattamento della tosse in pazienti affetti da COPD. La diagnosi si basa sui dati riportati dai pazienti attraverso i questionari e sulla conta dei colpi di tosse nell'unità di tempo..... e la terapia?

Influence of Smoking Status on Cough Reflex Sensitivity in Subjects with COPD
Kristina Stravinskaite · Brigita Sitkauskienė Lung (2009) 137:37-42
Peter V. Diepligaitis · Agnė Babušytė · Raimondas Sakalauskas

Variable	COPD smokers	COPD ex-smokers	Healthy active smokers	Healthy never smokers
No. of subjects	15	18	14	13
Age (years)	64.0 ± 1.7	62.5 ± 1.9	56.5 ± 3.3	62.3 ± 2.2
Pack years	31 ± 3	29 ± 3	32 ± 3	0
FVC (L)	3.21 ± 0.28	2.91 ± 0.22	4.22 ± 0.29	3.76 ± 0.23
FEV ₁ (L)	1.35 ± 0.17	1.71 ± 0.13	3.17 ± 0.24	3.16 ± 0.20
FEV ₁ (% predicted normal)	54.4 ± 4.8	55.1 ± 2.8	91.1 ± 6.2	100.6 ± 7.2
FEV ₁ /FVC (%)	53.1 ± 1.7	57.1 ± 1.6	78.7 ± 1.3	83.1 ± 2.1
FEV ₁ /FVC (% predicted normal)	69.2 ± 2.7	75.2 ± 2.2	100.2 ± 2.1	107.9 ± 2.7



FONTANA GIOVANNI
Dipartimento di
Medicina Sperimentale
e Clinica
Università degli Studi di
Firenze
Florence (Italy)

Quali sono i principali farmaci utilizzati per il trattamento della tosse in pazienti affetti da COPD? Sono efficaci? Quali dati vengono riportati dalla letteratura?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015

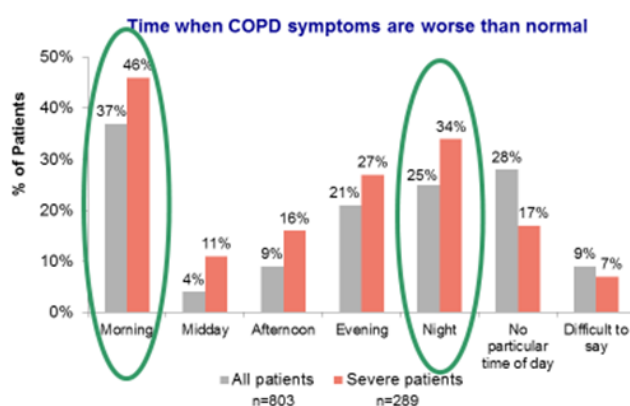


Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Miglioramento dei sintomi nelle 24 ore: gli agenti antimuscarinici a lunga durata d'azione sono tutti uguali?

Over a third of COPD patients consider their symptoms worst in the morning¹



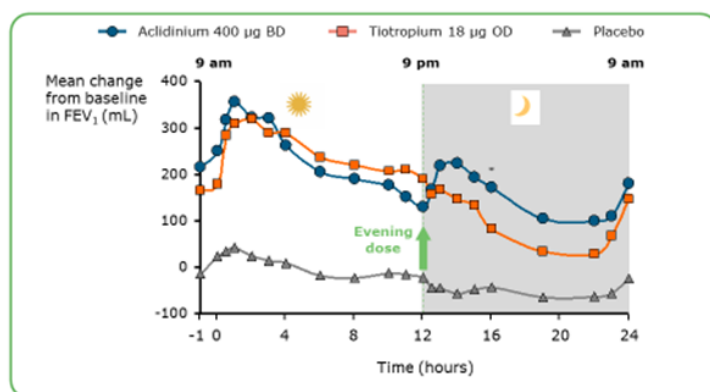
Partridge et al. Current Medical Research & Opinion 25, 8, 2009, 2043-2048

Il Prof. Paul Jones di Londra ha parlato della sintomatologia legata alla COPD, in particolare si è soffermato sull'andamento della sintomatologia nell'arco delle 24 ore. I pazienti affetti da COPD riferiscono di manifestare più sintomi al risveglio e nel corso della notte. Fra questi i pazienti segnalano come predominanti: la tosse, la difficoltà a respirare, un senso di oppressione od anche di congestione al petto, la difficoltà ad espettorare. Spesso a causa di questi sintomi i pazienti si svegliano la notte e sono costretti ad

assumere una terapia a rapida insorgenza d'azione. Un altro aspetto fondamentale della COPD è legato alla diagnosi spesso tardiva, basata non tanto su rilievi spirometrici, quanto sulla sintomatologia. In altre parole la diagnosi viene posta quando la malattia è troppo spesso in

stato avanzato. Che dire poi della correlazione fra mortalità e presenza di dispnea notturna? In altre parole i pazienti che riferiscono episodi di dispnea notturna tendono ad avere un outcome peggiore in termini di aspettanza di vita, rispetto ai pazienti senza dispnea notturna. In questo contesto emerge il ruolo della terapia farmacologica e più in particolare degli agenti antimuscarinici a lunga durata d'azione. Il Prof. Jones ha mostrato dei dati dove si evince che alcuni di questi agenti sono più efficaci rispetto ad altri, soprattutto se vengono valutati nell'arco delle 24 ore.

Acclidinium provides significant bronchodilation over 24 hours after 15 days of treatment



Quale è l'agente antimuscarinico a lunga durata d'azione più efficace? La monoterapia e la terapia di associazione hanno gli stessi effetti sulla sintomatologia della COPD?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



JONES PAUL
Consultant Chest
Physician
St George's Healthcare
NHS Trust
University of London
London (UK)

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



Fondazione
Internazionale
Menarini

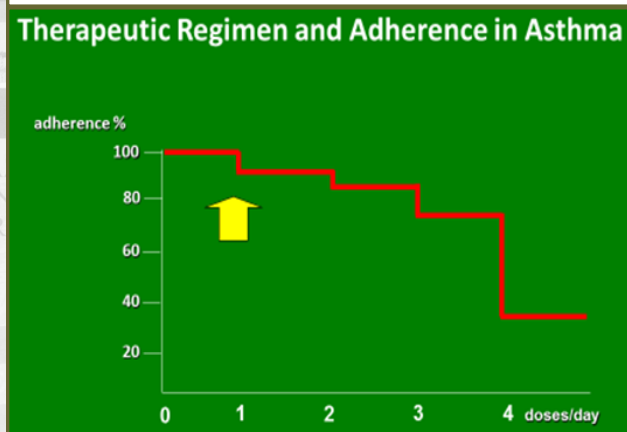
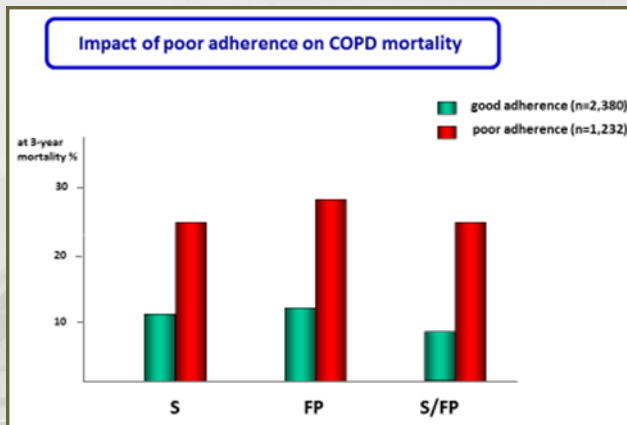
HIGHLIGHTS

L'aderenza alla terapia: quanto i device influiscono su questo parametro?

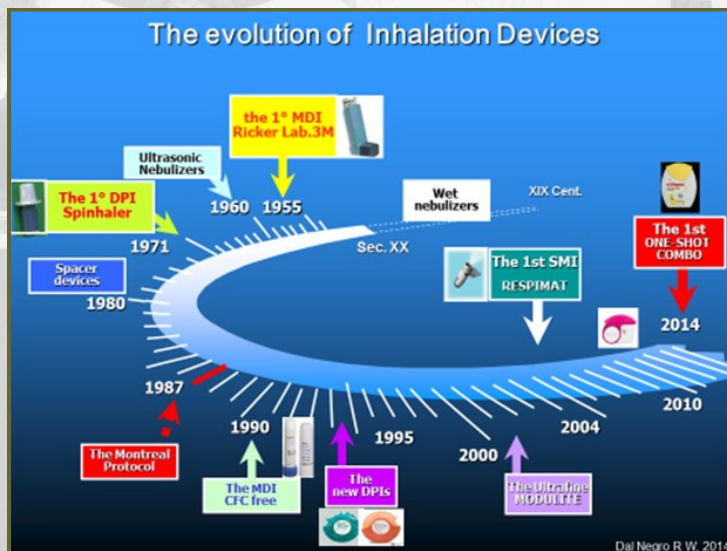
Il Prof. Dal Negro di dell'Ospedale di Bussolengo, ha affrontato questo importantissimo tema: i pazienti riescono ad utilizzare in maniera ottimale i device in modo da sfruttare al meglio l'effetto dei farmaci ivi contenuti? Un primo dato inquietante è il rilievo che i pazienti affetti da COPD hanno un'aderenza alla terapia inferiore di almeno un terzo rispetto ai pazienti ipertesi e che quelli affetti da asma presentano un'aderenza inferiore di ben due terzi rispetto sempre ai pazienti ipertesi. Viene spontaneo chiedersi: ma è tutta colpa dei pazienti? Un aspetto inquietante è che la scarsa aderenza alla terapia aumenta di almeno due volte il rischio di mortalità in questi pazienti. Quali sono le cause che determinano questa scarsa aderenza da parte in particolare dei pazienti asmatici? La scarsa conoscenza, la sottostima della malattia, una comunicazione da parte del medico sicuramente insufficiente, tutti fattori importanti, ma ad essi vanno uniti anche altri fattori strettamente legati ai device presenti sul mercato. Quali sono le preferenze dei pazienti? Sicuramente l'utilizzo di pochi farmaci, ovvero somministrati poche volte al giorno e su questi ultimi aspetti incidono pesantemente proprio i device.

Quali caratteristiche deve presentare il device ideale? Quanto i device attualmente in commercio si avvicinano a questo device ideale? Quali sono i device maggiormente graditi ai pazienti?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



DAL NEGRO ROBERTO
Divisione di
Pneumologia
Azienda Sanitaria -
U.L.S.S. N. 22
Regione Veneto
Ospedale "Orlandi"
BUSSOLENGO (VR - I)



PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



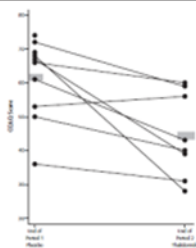
Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Quali sono i nuovi farmaci in studio per il trattamento della tosse?

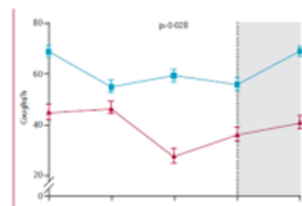
Recently published studies in patients with chronic cough

Figure 2. Cough-specific quality-of-life scores after thalidomide and placebo treatments.



Thalidomide reduces cough in IPF

Horton et al, *Ann Intern Med.* 2012;157:398-406.



Gabapentin inhibits refractory chronic cough

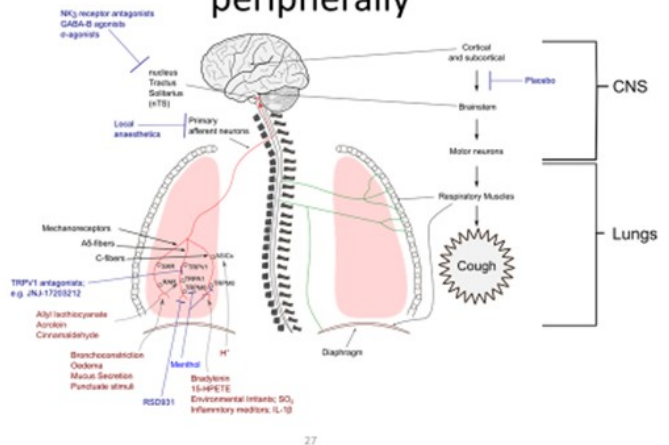
Ryan et al, *Lancet on-line Aug 28, 2012*

Il Prof. Clive Page di Londra ha presentato dati preliminari sui nuovi farmaci attualmente in studio per la cura della tosse. In alcuni casi si tratta di molecole ad un livello veramente preliminare di studio, in altri casi invece esistono dati pubblicati nell'uomo, anche se in fasi precoci di sviluppo. Classicamente i farmaci antitosse possono agire a livello centrale o periferico, ma quanti sono e quali sono i farmaci attualmente in studio? Il Prof Page è così passato in rassegna dei principali



farmaci, soffermandosi in particolare sugli antagonisti dei recettori P2X3, TRPV1 e VPR 700. Quest'ultimi sono arrivati nelle fasi cliniche di studio, dando tuttavia dei risultati contrastanti, positivi nei soggetti affetti da tosse intrattabile, ma negativi in pazienti portatori di fibrosi idiopatica polmonare.

Anti-tussive drugs can act centrally or peripherally



PAGE CLIVE
Pharmacology and Head
of Sackler
Institute of Pulmonary
Pharmacology
Institute of
Pharmaceutical Science
King's College London
5th Floor, Franklin-
Wilkins Building
London (UK)

Cosa è necessario ancora fare per individuare nuovi farmaci efficaci nel trattamento della tosse? I dati prodotti su modelli animali quanto sono attendibili nell'uomo?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/..... e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015

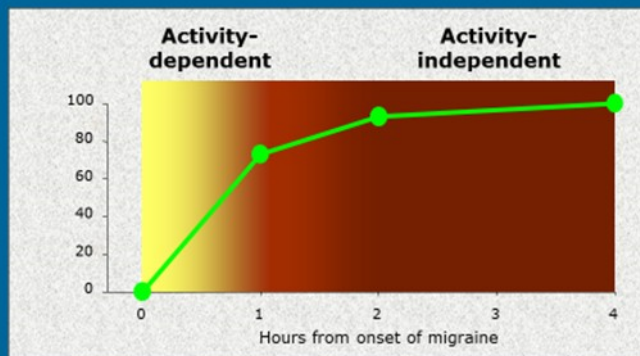


Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

Il dolore da Eemicrania, prevalgono i fenomeni di sensibilizzazione centrale o periferica?

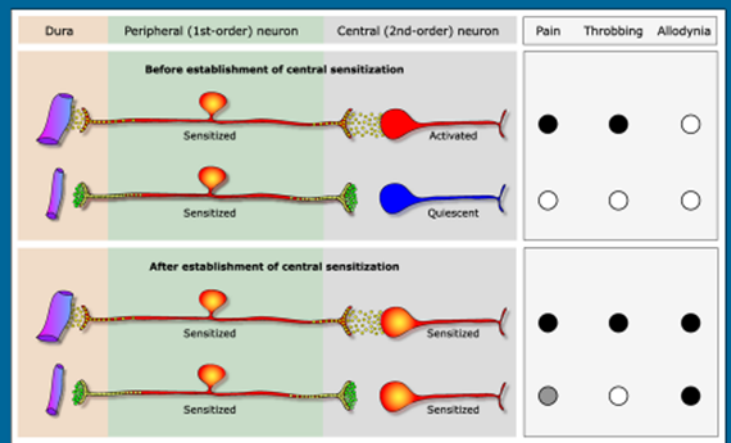
Time table for the development and establishment of allodynia



L'emicrania si manifesta con una tra le peggiori sintomatologie dolorose mai avvertite dai pazienti, diventa pertanto fondamentale iniziare il trattamento in fase precoce al fine di inibire l'insorgenza del dolore. Il Prof. Rami Burstein di Harvard ha illustrato i principali meccanismi di sensibilizzazione sia a livello periferico che centrale a cui i pazienti possono andare incontro se il trattamento non viene iniziato precocemente. I processi di sensibilizzazione periferica a livello del sistema

trigeminovascolare sono responsabili in particolare dell'insorgenza del dolore pulsante nell'area periculare, mentre i fenomeni di sensibilizzazione centrale sono responsabili dell'insorgenza anche di allodinia cutanea e di tensione muscolare. I farmaci triptanici particolarmente efficaci nel trattamento delle sindromi emicraniche, devono tuttavia essere somministrati precocemente, al fine di impedire l'insorgenza dei fenomeni di sensibilizzazione a livello centrale che non sono reversibili in corso di attacco emicranico e sono la principale causa di allodinia.

Proposed mechanism for terminating migraine headache with 5HT_{1B/1D} agonists



Quali sono i principali meccanismi che determinano l'insorgenza dell'allodinia? Quali le regioni più colpite?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.



BURSTEIN RAMI

Comprehensive
Headache Center
Anesthesia, Critical Care
and Pain Medicine
Beth Israel Deaconess
Medical Center
Brookline (MA, USA)

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015

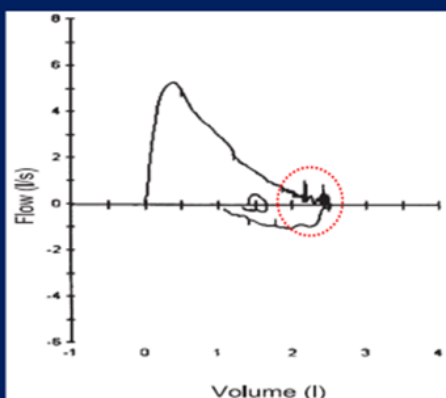


Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

La tosse in fase espiratoria: effetto paradossso o entità con uno specifico significato clinico?

Before we get started: what is deflation cough?



Some subjects exhibit cough-like expiratory efforts during vital capacity manoeuvres

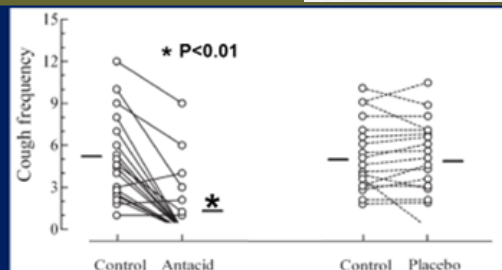
Il Prof. Federico Lavorini di Firenze, ha presentato dei dati sperimentali su un particolare tipo di tosse definita tosse espiratoria o deflation cough. Si tratta di attacchi di tosse che i pazienti manifestano durante l'esecuzione di manovre di capacità vitale lenta o forzata. E' un fenomeno che si manifesta in una percentuale bassa di pazienti non più del 2,5% della popolazione che viene sottoposta ad esami della funzionalità polmonare. In particolare sono stati studiati secondo una metodica



LAVORINI FEDERICO

Azienda Ospedaliera
Careggi
Unità Funzionale di
Medicina Respiratoria
Dipartimento di area
critico medico chirurgica
Florence (Italy)

altamente standardizzata 18 pazienti che presentavano tosse espiratoria nella fase finale di manovre di capacità vitale. In tutti i pazienti si è manifestata tosse espiratoria in presenza di contrazioni muscolari addominali e di riduzione del pH a livello esofageo. La somministrazione di antiacidi ha determinato la riduzione o la scomparsa del fenomeno nell'80% della popolazione in studio. Questa interessante risposta apre il campo ad una domanda specifica:



Antacid:

- effective in the patients as a group;
- abolished DC in 11;
- reduced DC frequency in 4;
- ineffective in 1;
- increased DC frequency in 2.

DC frequency resumed its control value within 30 min after antacid .

Placebo:

- ineffective in the patients as a group;
- abolished DC in 1;
- reduced DC frequency in 3;
- ineffective in 14;
- Increased DC frequency in 1.

Quale può essere il significato clinico della tosse espiratoria?

Per trovare risposta a queste ed altre domande e per ulteriori approfondimenti clicca su questo link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

PAIN AND COUGH

Firenze, 19-21 marzo 2015



Fondazione
Internazionale
Menarini

HIGHLIGHTS

I Farmaci ad azione anticolinergica ed antimuscarinica: nuova opzione per il trattamento della tosse



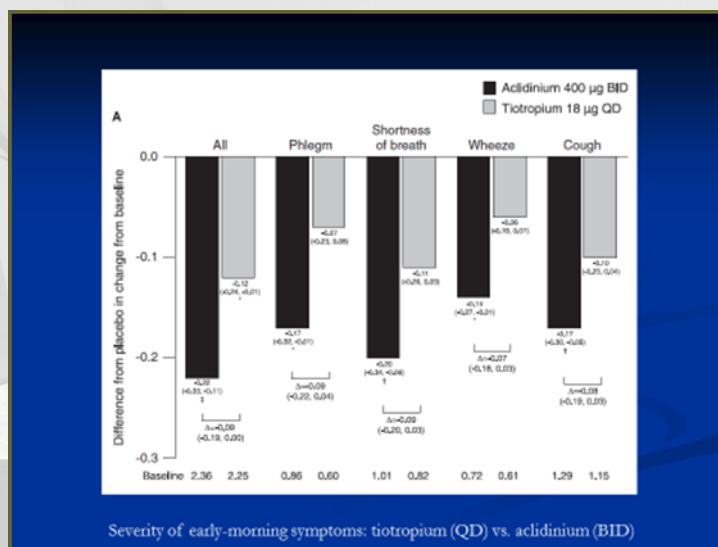
DICIPINGAITIS PETER
VYTAUTAS

Montefiore Medical
Center

Department of Medicine
(Critical Care)

Division of Pulmonary
Medicine

Jack D. Weiler Hospital
Bronx (NY, USA)



Il Prof. Peter Dicipingaitis ha presentato dati sull'utilizzo dei farmaci ad azione anticolinergica nei pazienti affetti da tosse, soffermandosi in particolare su due farmaci appartenenti entrambi a questa classe: il tiotropo e l'acildinio. Confrontati fra loro sui sintomi mattutini in pazienti affetti da COPD, l'acildinio ha mostrato di ridurre più efficacemente la tosse. Ha infine presentato dati sull'utilizzo della difenidramina e dell'amitriptilina. Indubbiamente i dati pubblicati su questi prodotti risultano incoraggianti e sono particolarmente interessanti

anche in pazienti affetti da tosse non portatori di COPD.

Quali sono i principali meccanismi d'azione attraverso cui agiscono questi farmaci nel ridurre la frequenza dei colpi di tosse?



Queste sono solo alcune delle tematiche trattate durante i lavori congressuali. Per un maggior approfondimento si rimanda al sito della Fondazione Internazionale Menarini dove sono presenti le relazioni congressuali in versione integrale.

Vai al link: www.fondazione-menarini.it/ e, dopo aver effettuato il login entra nel materiale multimediale.

Fondazione Internazionale Menarini

Edificio L - Strada 6 Centro Direzionale Milanofiori 20089 Rozzano (MI)

Tel. +39 02 55308110 Fax +39 02 55305739 Email: milan@fondazione-menarini.it

www.fondazione-menarini.it - www.facebook.com/fondazionemenarini