



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 11, n. 44

Edizione bimestrale
Spediziona in A.P. - ISSN
art. 2 comma 20/b
Legge 662/96 - Roma
Reg. Trib. Roma n. 12
del 5 maggio 2002

Strategie terapeutiche dell'asma

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society

www.simri.it

Montelukast: <
usi innovativi nelle malattie respiratorie

L'associazione terapeutica steroidi inalati <
e beta-2 agonisti "long-acting":
vantaggi e limiti

Ritorno al futuro: trattamento con salbutamolo <
e beclometasone per via inalatoria nell'asma
e nel wheezing prescolare?

Vitamina D e non solo. Nuovi "vecchi" <
farmaci nella terapia dell'asma

Proprietà terapeutiche dell'omalizumab <

INDICE**SUMMARY**

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Montelukast: usi innovativi nelle malattie respiratorie	5
<i>Montelukast: innovative uses in diseases respiratory</i>	
<i>M. Miraglia del Giudice, C. Capristo, N. Maiello, F. Decimo, G. Cocurullo, G. Campana, A.F. Capristo, G. Amoroso, L. Perrone</i>	
L'associazione terapeutica steroidi inalati e beta-2 agonisti "long-acting": vantaggi e limiti	15
<i>Association of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonists for treatment of asthma: advantages and limits</i>	
<i>F. Franceschini, I. Carloni, S. Gobbi, L. Pietroni, F.M. de Benedictis</i>	
Ritorno al futuro: il trattamento dell'asma e del wheezing lieve persistente. Beclometasone per via inalatoria o trattamento al bisogno con salbutamolo e beclometasone per via inalatoria?	25
<i>Back to the future: the treatment of persistent wheezing and asthma by inhaled beclomethasone or treatment as needed with inhaled beclomethasone and albuterol?</i>	
<i>F.P. Rossi, A. Di Marco, A. Schiavino, T. Salerno, M.C. Graziani, V. Fierimonte, R. Cutrera</i>	
Vitamina D e non solo. Nuovi "vecchi" farmaci nella terapia dell'asma	31
<i>Vitamin D and beyond. New "old" drugs in the asthma therapy</i>	
<i>G. Tezza, E. Cattazzo, A.L. Boner</i>	
Proprietà terapeutiche dell'omalizumab	41
<i>Therapeutic propriety of omalizumab</i>	
<i>S. Caimmi, D. Caimmi, A. Chiara, G.L. Marseglia</i>	
Congressi	51
<i>Congresses</i>	
Sommario del volume 11	54
<i>Volume n. 11 Summary</i>	
Indice degli autori	56
<i>Authors Index</i>	
Indice delle parole chiave	58
<i>Keywords Index</i>	
Articoli del prossimo numero	60
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società
Italiana per le Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)**

Volume 11, n. 44 - Dicembre 2011

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici

Francesca Santamaria (Napoli)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale

Mauro Baldini (Ravenna)

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Angelo Capristo (Napoli)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)

Diego Peroni (Verona)

Lydia Pescolliderung (Bolzano)

Massimo Pifferi (Pisa)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigia Brunetti (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

**Gruppo Endoscopia bronchiale e
delle Urgenze respiratorie**

coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2012 by Primula Multimedia
Finito di stampare nel mese di marzo 2012

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Cari colleghi,

con questo numero Franca Rusconi lascia il suo incarico di codirettore della nostra rivista, *Pneumologia Pediatrica*. Desidero ringraziarla in modo chiaro per tutto l'impegno e la professionalità che ha messo a disposizione della nostra Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) in questi anni. I suoi incarichi attuali hanno reso difficile proseguire il suo incarico di responsabilità, ma sono certo che continuerà a collaborare con noi come autrice.

Nello stesso momento, insieme a Francesca Santamaria, diamo il benvenuto a Luigi Terracciano, che è stato nominato dal presidente e dal direttivo della SIMRI codirettore della Rivista. Conoscendolo, sono certo che il suo contributo sarà di alto valore scientifico e di grande impegno.

Questo che vi presento è un numero interessante, tutto dedicato alle strategie terapeutiche dell'asma bronchiale, tra vecchi "baluardi" e nuove conquiste.

Nel contributo curato dal gruppo di Fernando de Benedictis vengono esposte le peculiarità dell'utilizzo dei corticosteroidi in associazione ai LABA nel trattamento dell'asma infantile, attraverso un'attenta valutazione dei meccanismi d'azione, efficacia e soprattutto dei parametri di sicurezza circa il loro utilizzo nella fascia pediatrica.

Nel contributo curato dal mio collaboratore Francesco Paolo Rossi viene discussa l'efficacia della terapia di associazione tra beclometasone e salbutamolo nel trattamento delle riacutizzazioni bronchiali, attraverso la disamina di recenti studi della Letteratura internazionale che hanno riproposto con dosi differenti un'associazione terapeutica che ci sembrava facesse parte del passato nella terapia dell'attacco acuto di asma.

Tra i grandi classici della terapia dell'asma in età pediatrica, non potevamo tralasciare il montelukast il cui ruolo nel controllo dell'infiammazione bronchiale nella gestione dell'asma moderata persistente è ormai ben delineato, ma i cui nuovi utilizzi in fase acuta e in altre patologie respiratorie ci viene mirabilmente esposto e esaminato nel contributo del gruppo di Michele Miraglia del Giudice e coautori.

Giungiamo così al contributo di Gianluigi Marseglia che ci presenta la prima grande novità del trattamento dell'asma in età pediatrica, ovvero l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale omalizumab, valutandone il meccanismo d'azione, l'applicabilità pratica e la sicurezza.

Nel nostro percorso tra vecchi baluardi e nuove conquiste, si pone sicuramente in risalto il contributo di Attilio Boner in cui vengono presi in considerazione nuovi approcci terapeutici all'asma infantili non solo basati sul controllo dell'infiammazione, non solo con farmaci tradizionali, ma anche tenendo conto degli effetti antinfiammatori della vitamina D o di agenti antiossidanti.

Spero che il numero risulti interessante e di facile lettura a tutti voi.

Un cordiale saluto

Renato Cutrera
cutrera@opbg.net



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, materialmente digitale, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e *l'istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome, l'indirizzo e l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

Figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario,

non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al.". Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Dott. Renato Cutrera
Direttore UOC Broncopneumologia
Dipartimento di Medicina Pediatrica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
cutrera@opbg.net

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.L.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Michele Miraglia del Giudice, Carlo Capristo, Nunzia Maiello, Fabio Decimo, Gaia Cocurullo, Giuseppina Campana, Angelo F. Capristo, Gianmarco Amoroso, Laura Perrone

Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università di Napoli

Montelukast: usi innovativi nelle malattie respiratorie

Montelukast: innovative uses in diseases respiratory

Parole chiave: montelukast, asma, infiammazione, corticosteroidi

Keywords: montelukast, asthma, inflammation, corticosteroids

Riassunto. L'asma è una delle più comuni patologie respiratorie nella pratica clinica, che colpisce fino al 13% di persone in tutto il mondo, determinando un numero significativo di visite ambulatoriali, al Pronto Soccorso e di ricoveri. L'infiammazione è la componente fondamentale dell'asma, ma il trattamento con corticosteroidi è spesso incapace di controllare completamente questo processo. I leucotrieni svolgono un ruolo di grande rilievo nell'asma e i farmaci inibitori dei leucotrieni sono sempre più spesso utilizzati nella terapia di fondo dell'asma del bambino. Recenti segnalazioni ne hanno ipotizzato l'uso anche nell'asma acuto. È noto che le infezioni virali causano fino all'85% delle esacerbazioni asmatiche ed è stato dimostrato che i leucotrieni giocano un ruolo chiave anche nel wheezing infantile indotto da virus. L'efficacia del montelukast nel trattamento dell'asma è in relazione alla sua azione inibente sul recettore cisteinil-leucotriene 1 (Cys-LT1), tuttavia sono stati dimostrati anche altri effetti antinfiammatori per questa molecola, apparentemente estranei all'antagonismo del recettore Cys-LT1. Sulla base di queste considerazioni studi recenti hanno valutato l'efficacia del montelukast nella fibrosi cistica e in pazienti affetti da broncopneumopatia cronico ostruttiva, una malattia in cui i leucotrieni possono rappresentare un elemento patogenetico importante, con possibili futuri sviluppi terapeutici.

Accettato per la pubblicazione il 22 febbraio 2012.

Corrispondenza: Michele Miraglia Del Giudice, Via De Crecchio 4, 80138 Napoli;
e-mail: michele.miraglia@unina2.it

Introduzione

L'asma è una delle più comuni patologie respiratorie nella pratica clinica, che colpisce fino al 13% di persone in tutto il mondo [1], determinando un numero significativo di visite ambulatoriali, al Pronto Soccorso e di ricoveri [2-3]. I dati del National Hospital Discharge Survey (NHDS) del 2003 indicano che uno ogni 12 dimissioni ospedaliere di bambini e neonati ha come diagnosi primaria o secondaria l'asma [4]. L'infiammazione è la componente fondamentale dell'asma, ma il trattamento con corticosteroidi è spesso incapace di controllare completamente questo processo [5]. Molteplici mediatori contribuiscono all'infiammazione tra cui l'istamina, i leucotrieni, il trombossano, le prostaglandine, il fattore attivante le piastrine, i fattori chemiotattici, l'adenosina e la bradichinina [6]. Recentemente, i

leucotrieni sono stati oggetto di studio, poiché essi svolgono un ruolo di grande rilievo nell'asma e i farmaci inibitori dei leucotrieni sono sempre più spesso utilizzati in terapia.

Farmacologia

I leucotrieni (LT; "Leuko", 'globuli bianchi', "Trienes", 'tre doppi legami coniugati') sono mediatori lipidici (acidi eicosatetraenoici polinsaturi) prodotti dall'azione dell'enzima 5-lipossigenasi su un precursore dell'acido arachidonico presente nella membrana fosfolipidica di una gamma di cellule bersaglio attivate [7-9]. Nelle vie aeree e nei polmoni, le cellule principali che rilasciano LT includono: neutrofili, eosinofili, mastociti, macrofagi, cellule epiteliali e cellule endoteliali vascolari [10].

Gli LT si dividono in due classi principali: il leucotriene B₄ è un fattore chemiotattico dei neutrofil; i cisteinil-leucotrieni (Cys-LT C₄, D₄, E₄) sono fattori chemiotattici degli eosinofili e sono coinvolti in quel processo biologico precedentemente definito "slow-reacting substance of anaphylaxis" [11].

Leucotrieni e infiammazione

Gli effetti dei Cys-LT sono mediati dal recettore Cys-LT₁, che è accoppiato ad una proteina G che si trova sulla membrana plasmatica esterna di monociti/macrofagi, eosinofili, basofili, mastociti, neutrofil, linfociti T, linfociti B, cellule interstiziali della mucosa nasale e cellule della muscolatura liscia [12-14].

I Cys-LT agiscono in modo sinergico sia con il GM-CSF sia con l'interleuchina 5 per facilitare la crescita e la successiva differenziazione delle cellule progenitrici. Essi aumentano il reclutamento degli eosinofili, la loro adesione e sopravvivenza nel sito infiammatorio [8]. I Cys-LT, inoltre, aumentano la permeabilità microvascolare, stimolano la secrezione di muco e ripristinano l'attività ciliare [15].

In acuto, gli LT sono potenti broncostrittori: questo effetto è clinicamente significativo soprattutto nei piccoli bronchi (diametro interno: 0,5-2 mm), dove sono circa 30 volte più potenti rispetto all'azione che svolgono a livello dei grandi bronchi (diametro interno: 4-6 mm) [16-17].

L'effetto cronico sul rimodellamento delle vie aeree può essere considerato ancora più importante rispetto alla broncostrizione in acuto: i Cys-LT aumentano la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di collagene; ciò contribuisce alla progressiva perdita della funzionalità polmonare nei pazienti con asma cronico [18-19].

Infine, i Cys-LT aumentano la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia delle vie aeree indotta dai fattori di crescita [20].

I corticosteroidi non interferiscono con la sintesi o con l'attività dei leucotrieni [21].

Farmacocinetica

Tre farmaci, antagonisti specifici dei leucotrieni (*Leukotrienes Receptor Antagonists*, LTRA), sono concessi in licenza clinica: montelukast, zafirlukast e pranlukast (quest'ultimo disponibile solo in Giappone) [22]. L'unico altro farmaco antileucotrieno approvato dalla Food and Drug Administration è lo zileuton, che inibisce direttamente la 5-lipossigenasi. Tuttavia, esso può causare

insufficienza epatica, aumento degli enzimi epatici, e, durante l'uso clinico, i livelli di questi ultimi devono essere monitorati [23]. Il montelukast è l'unico farmaco approvato nella fascia di età pediatrica. Montelukast e zafirlukast sono attivi per via orale e, quindi, presentano l'ovvio vantaggio di evitare le difficoltà tecniche associate all'assunzione del farmaco per via inalatoria [24]. Essi condividono alcune proprietà farmacocinetiche: rapido assorbimento per via orale (picco della concentrazione plasmatica dopo tre ore dall'assunzione), alto legame con le proteine plasmatiche, estesa biotrasformazione epatica ed escrezione biliare. La loro emivita è, rispettivamente, di 5 e 10 ore [25]. Questi farmaci sono generalmente ben tollerati, anche se sono stati segnalati effetti avversi come mal di testa, dolori addominali, eruzioni cutanee, angioedema, eosinofilia polmonare e artralgia [26].

Antagonisti specifici dei cisteinil-leucotrieni nell'asma

Gli antagonisti dei Cys-LT mostrano molti effetti positivi nei pazienti asmatici [27]: essi sono in grado di migliorare la funzionalità polmonare ed aumentano in modo significativo i valori del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) al mattino, rispetto ai valori basali [28].

Allo stesso modo, gli LTRA aumentano in modo significativo il picco di flusso espiratorio (*Peak Expiratory Flow*, PEF) misurato dai pazienti al domicilio, diminuiscono i sintomi diurni e notturni, riducono la necessità di assumere beta-2-agonisti a breve durata d'azione ed il numero di esacerbazioni asmatiche e migliorano la qualità di vita [29]. Le attuali Linee Guida per l'asma, in particolare le Linee Guida GINA, consigliano gli LTRA:

- come trattamento di seconda scelta rispetto ai corticosteroidi per via inalatoria (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) in monoterapia, in adulti e bambini con asma lieve persistente;
- in associazione agli ICS in pazienti con asma moderata o grave [30].

Un recente studio [31] ha confrontato l'efficacia clinica degli ICS rispetto al montelukast, utilizzati entrambi in monoterapia, in bambini con asma lieve o moderata. I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia degli LTRA rispetto agli ICS in termini di controllo di esacerbazioni asmatiche, numero di ricoveri ospedalieri, utilizzo di beta2 agonisti a breve durata di azione (*Short Acting Beta2 Agonist*, SABA) e di corticosteroidi per via

orale. I risultati sono stati, però, inficiati da una minore aderenza al trattamento dei pazienti in terapia con ICS e da una scarsa sovrapposibilità delle due coorti in termini di gravità dell'asma.

Nel PRACTALL, Consensus Report sull'asma infantile EAACI/AAAAI [32], sono stati definiti diversi fenotipi di asma in base ai fattori scatenanti e all'età del bambino.

I due farmaci identificati per il controllo della patologia asmatica presenti nell'algoritmo per il trattamento preventivo del Pediatric Consensus Report sono gli ICS e gli LTRA.

Gli estensori del consensus consigliano di iniziare la terapia con una dose equivalente a 200 µg di beclometasone dipropionato in pazienti con asma non controllato con il solo utilizzo di SABA. Il *Pediatric Consensus Report* afferma che gli LTRA possono rappresentare un'alternativa agli ICS nel trattamento dei bambini con asma persistente e possono essere particolarmente appropriati in diverse situazioni cliniche:

- pazienti che non possono o non vogliono utilizzare gli steroidi inalatori;
- pazienti che necessitano di terapia di associazione (ICS e LTRA sono entrambi sono farmaci antinfiammatori ma con meccanismo di azione differente e complementare);
- pazienti con asma e rinite (gli LTRA sono infatti efficaci nella rinite allergica);
- bambini con *wheezing* indotto da infezioni virali, in quanto utili nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni asmatiche.

Il beneficio della terapia con LTRA è stato dimostrato in bambini a partire dai 6 mesi di età [33]. Due elementi possono essere considerati come fattori predittivi di una risposta favorevole alla terapia con LTRA: l'età inferiore ai 10 anni ed un elevato livello di leucotrieni urinari.

Leucotrieni antagonisti dei recettori e corticosteroidi per via inalatoria

Gli ICS sono più efficaci rispetto agli LTRA nella gestione dei pazienti con asma persistente e, quindi, devono essere preferiti come farmaco di primo impiego nel trattamento dell'asma [34]. Tuttavia, gli ICS non agiscono sui Cys-LT. In bambini con asma moderata-grave in trattamento con ICS, è stato rilevato un aumento dei leucotrieni nelle urine e nel lavaggio broncoalveolare (*BronchoAlveolar Lavage*, BAL) [35]. È probabile che questi farmaci hanno solo un piccolo effetto sulla 5-lipossigenasi

e questo suggerisce che la terapia aggiuntiva con LTRA possa avere un ruolo complementare nel controllo dell'asma [36].

In pazienti trattati con alte dosi di ICS, la terapia di associazione con LTRA consente l'utilizzo di dosi minori di ICS per il controllo dell'asma con conseguente ridotto rischio di effetti avversi [37-38].

La maggior parte degli studi randomizzati e controllati, condotti in adulti, indicano che gli effetti degli LTRA sono inferiori a quelli dei beta2-agonisti a lunga durata d'azione (*Long Acting Beta Agonist*, LABA) quando associati a ICS in pazienti sintomatici in trattamento con basse o moderate dosi di ICS [39-40]. Dati recenti dimostrano una risposta sostanzialmente eterogenea nei bambini, alcuni pazienti mostravano infatti una migliore risposta all'associazione dell'ICS con LTRA nello *step-up* [41]. Anche in un nostro studio, abbiamo dimostrato che la terapia con montelukast in aggiunta a basse dosi di budesonide è più efficace dell'aggiunta di formoterolo o al raddoppio della dose di budesonide nel controllo della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) nei bambini asmatici [42]. Ovviamente nei pazienti asmatici che rimangono sintomatici nonostante la terapia con ICS più LABA [43], la terapia aggiuntiva con LTRA potrebbe conferire ulteriori benefici in termini di controllo dell'infiammazione bronchiale [27].

Alcuni studi in bambini in età scolare hanno valutato gli effetti del montelukast sui *marker* d'infiammazione. È stata osservata una significativa riduzione del livello ematico di eosinofili, IL-4, ICAM 1 e ECP [44-45]. Sono sicuramente necessari studi per valutare l'effetto degli LTRA sul rimodellamento delle vie aeree [46].

Leucotrieni antagonisti dei recettori e broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico

La maggior parte degli asmatici sviluppano sintomi in seguito all'esercizio fisico. Nella Letteratura internazionale, numerosi studi dimostrano l'efficacia e la sicurezza del montelukast nel prevenire la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (*Bronchoconstriction Exercise Induced*, BEI) negli adulti e nei bambini [47-48].

Gli LTRA determinano una significativa riduzione del massimo decremento del FEV₁ dopo l'esercizio fisico e riducono notevolmente l'area sotto la curva (*Area Under the Curve*, AUC) del FEV₁ in relazione al tempo. Il tempo di recupero dopo l'esercizio

fisico è ridotto di quasi la metà [49]. Il montelukast, somministrato una volta al giorno per otto settimane, ha dimostrato di fornire una protezione nei confronti della BEI paragonabile al salmeterolo. A differenza del montelukast, però l'effetto bronco-protettivo del salmeterolo si riduce nel tempo. Gli LTRA forniscono, inoltre, una maggiore protezione contro la BEI, rispetto al salmeterolo, quando aggiunti al trattamento con ICS in pazienti asmatici sintomatici [50]. Anche i SABA sono comunemente utilizzati sia per la profilassi che per l'episodio acuto di BEI. Questi farmaci hanno, però, dimostrato di causare ipossiemia in alcuni pazienti con broncostruzione, forse a causa di uno squilibrio del rapporto ventilazione/perfusione. Al contrario, per il montelukast non sono state segnalate alterazioni dei parametri di scambio gassoso [50].

Montelukast e infezioni virali

L'asma intermittente è comune nei bambini e le infezioni virali, prevalentemente da rhinovirus, causano fino all'85% delle esacerbazioni asmatiche [51]. È stato evidenziato che i leucotrieni giocano un ruolo chiave nel *wheezing* infantile indotto da virus [52]. Nello studio PREVIA è stato valutato il ruolo del montelukast nella prevenzione delle esacerbazioni asmatiche indotte da virus in bambini in età prescolare (2-5 anni) con una storia di asma intermittente. I risultati di questo studio hanno mostrato che il montelukast, rispetto al placebo, ha significativamente ridotto la frequenza delle esacerbazioni asmatiche, il tempo per la prima riacutizzazione e l'uso degli ICS, durante i 12 mesi di terapia [53]. Le differenze tra il montelukast e il placebo risultavano particolarmente evidenti in autunno e in primavera in coincidenza con le epidemie virali [53].

Poiché le riacutizzazioni asmatiche nei bambini si verificano più frequentemente in autunno, al ritorno a scuola per la maggiore probabilità di contrarre infezioni da virus respiratori, Johnston e coll. hanno valutato l'efficacia del montelukast aggiunto alla consueta terapia antiasmatica, nel mese di settembre [54]. Il trattamento con montelukast ha ridotto del 53% i giorni con sintomi asmatici rispetto al placebo (3,9% vs 8,3%) e del 78% le visite per asma dal pediatra (4 montelukast vs 18 placebo). I benefici del montelukast sono stati evidenti sia nei bambini trattati con corticosteroidi inalatori sia in quelli che non utilizzavano regolarmente i corticosteroidi inalatori indipendentemente dagli episodi di raffreddore.

Anche Robertson et al., in bambini con asma intermittente, hanno utilizzato il trattamento con montelukast o placebo ai primi segni di infezione delle alte vie respiratorie o di sintomi asmatici per un minimo di 7 giorni o fino a 48 ore dopo la risoluzione della sintomatologia. I risultati hanno dimostrato che un breve ciclo di terapia con montelukast è in grado di ridurre i sintomi, le visite mediche e il numero di assenze scolastiche dei bambini e dal lavoro dei genitori [55].

Risultati contrastanti ha invece ottenuto lo studio di Weiss et al. e Bacharier et al. In quest'ultimo, l'uso episodico di budesonide (1 mg due volte al giorno per 7 giorni) o montelukast (4 mg al giorno per 7 giorni) in aggiunta al salbutamolo, nei bambini in età prescolare con asma intermittente moderata-grave, non è stato in grado di incrementare il numero di giorni liberi da malattia durante i 12 mesi di studio, anche se ha ridotto la gravità dei sintomi durante la fase acuta della malattia [56].

Weiss et al., invece, non hanno riscontrato differenze statisticamente significative nel controllo dell'asma tra montelukast e placebo in bambini con asma in età scolare trattati durante le prime 8 settimane di scuola [57].

Recentemente, Valovirta et al., hanno comparato, in uno studio multicentrico randomizzato di 52 settimane condotto in bambini tra i 6 mesi e i 5 anni di età, le due modalità di somministrazione del montelukast. Un gruppo di 589 bambini assumeva continuamente farmaco o placebo per tutto il periodo dello studio mentre un altro gruppo di 591 bambini veniva trattato solo per 12 giorni, ai primi sintomi di virus respiratorio. I risultati hanno dimostrato che il montelukast riduce significativamente i sintomi, e l'uso di β_2 -agonisti in entrambi i gruppi rispetto al placebo; tuttavia, il montelukast non è stato in grado di ridurre il numero di attacchi asmatici rispetto al placebo [58].

L'European Respiratory Society ha infine stabilito che il montelukast è raccomandato per il trattamento degli episodi di *wheezing* indotto da virus e può essere iniziato ai primi sintomi di una virus respiratorio [59].

Montelukast nell'asma acuto

Le riacutizzazioni asmatiche sono associate ad un aumento della produzione di Cys-LT, come dimostrato dall'aumento del leucotriene E4 (LTE4) urinario. Gli LTRA hanno, infatti, un effetto broncodilatatore aggiuntivo rispetto a quello dato dai SABA,

che si verifica entro 20-60 minuti dalla somministrazione endovenosa ed entro sei ore dalla somministrazione di LTRA per via orale. Ramsay et al. [60], hanno valutato l'effetto degli LTRA in aggiunta al trattamento nell'asma acuto in pazienti adulti con riacutizzazioni così gravi da richiedere l'ospedalizzazione. L'endpoint primario è stato quello di valutare la differenza nel PEF tra montelukast e placebo, la mattina seguente l'ospedalizzazione. Lo studio ha dimostrato che, nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche, la somministrazione aggiuntiva di montelukast per via orale determinava un aumento significativamente maggiore del valore del PEF la mattina seguente il ricovero rispetto al valore del PEF dopo placebo. In un altro studio condotto in pazienti pediatriche è stato valutato l'effetto dell'aggiunta del montelukast, per via endovenosa, alla terapia standard dell'asma acuto [61]. Il montelukast, 5,25 mg in bolo per via endovenosa o il placebo sono stati somministrati 120 minuti dopo la terapia standard. I risultati non hanno evidenziato differenze nel FEV₁, nei sintomi e nella necessità di ricovero dei bambini trattati con montelukast rispetto al placebo.

Montelukast e bronchiolite

La bronchiolite rappresenta la più frequente infezione delle basse vie respiratorie nei bambini dei primi due anni di vita. Di origine virale, è spesso causata dal virus respiratorio sinciziale (VRS) ed è caratterizzata da rinite, tachipnea, broncospasmo/ rantoli, uso dei muscoli accessori e alitamento delle pinne nasali; può presentarsi in forme di diversa gravità ed è causa di ricovero nell'1-2% dei casi. Molti pazienti, superata la fase acuta, vanno poi incontro, successivamente a episodi di broncospasmo con tosse e *wheezing*. Poiché sono stati osservati livelli elevati di Cys-LT nel liquido del lavaggio bronco-alveolare e nelle secrezioni nasali di pazienti in fase acuta di bronchiolite [62] è stato ipotizzato che farmaci in grado di inibire queste sostanze, come il montelukast, potrebbero svolgere un'azione preventiva nei confronti dei successivi episodi di *wheezing*. Anche uno studio condotto su modello murino [63], condotto su topi neonati ed adulti, ha evidenziato che l'utilizzo del montelukast durante l'infezione primaria da VRS impedisce il successivo instaurarsi di iperreattività delle vie aeree (*Airway Hyper Reactivity*, AHR) e riduce l'infiammazione dopo reinfezione da VRS. L'età di insorgenza della prima infezione sembrerebbe cruciale; la reinfezione in topi neonati espo-

sti molto precocemente al VRS causa maggiore infiammazione eosinofila ed AHR rispetto ai topi adulti.

I primi a studiare gli effetti del montelukast in bambini con bronchiolite sono stati Bisgaard et al. [64], che hanno effettivamente dimostrato l'efficacia protettiva del montelukast rispetto al placebo nel ridurre gli episodi di broncospasmo post-bronchiolite durante un *follow-up* di quattro settimane. Gli stessi autori, in uno studio successivo [65] condotto su un numero maggiore di pazienti (979 bambini), seguiti per un periodo prolungato (venti settimane) non ne hanno poi confermato l'efficacia. Questi differenti risultati possono essere spiegati in relazione alle differenti metodologie utilizzate: nel primo studio non era consentito ai bambini l'uso di corticosteroidi inalatori (CSI), mentre nel secondo studio circa il 25% dei pazienti riceveva CSI durante la degenza e poteva assumere steroidi orali durante tutte le venti settimane di *follow-up*. Inoltre, i bambini reclutati nel primo studio avevano sintomi respiratori post-bronchiolite di maggiore gravità rispetto a quelli del secondo studio (percentuale di giorni liberi da sintomi durante le prime due settimane 17% vs 29%). L'analisi *post-hoc*, eseguita su un gruppo di bambini del secondo studio con sintomatologia di maggiore gravità ($\leq 30\%$ di giorni liberi da sintomi nelle prime due settimane di trattamento), sembrerebbe dimostrare un effetto protettivo del trattamento con montelukast in questo sottogruppo di bambini.

Altri studi hanno valutato invece l'efficacia del montelukast durante la fase acuta della bronchiolite. Amirav et al. [66] in uno studio condotto in 53 bambini, non ha dimostrato nessuna differenza tra montelukast e placebo riguardo lo score clinico e la durata del ricovero in ospedale; non è stata osservata nessuna differenza fra i due gruppi neppure nel rapporto IL4/IFN-gamma (indice indiretto del rapporto Th2/Th1). Nello studio di Zedan [67], invece, la durata della permanenza in ospedale nel gruppo trattato con montelukast è risultata significativamente inferiore a quella del gruppo placebo ($p < 0,05$) con un minore punteggio di gravità clinica ($p < 0,05$).

Montelukast e le altre patologie respiratorie

L'efficacia del montelukast nel trattamento dell'asma è in relazione alla sua azione inibente sul recettore Cys-LT1, tuttavia sono stati dimostrati

anche altri effetti antinfiammatori per questa molecola, apparentemente estranei all'antagonismo del recettore Cys-LT1 [68]. Il montelukast agisce sull'inibizione degli enzimi 5-lipossigenasi [69] istone acetiltransferasi (*Histone Acetyl Transferase*, HAT) [70] e adenosina 3', 5'-monofosfato ciclico (*Cyclic Adenosine Monophosphate*, cAMP) fosfodiesterasi [71] nonché interferisce con i recettori purinergici P2Y [70], e inibisce l'adesione degli eosinofili all'endotelio vascolare [72]. Attraverso questi meccanismi di azione, indipendenti dall'azione sul recettore Cys-LT1, il montelukast, potrebbe avere un peso terapeutico anche in malattie respiratorie su base infiammatoria differenti dall'asma.

Sulla base di queste considerazioni è stato valutato l'effetto del montelukast nella fibrosi cistica (FC). In uno studio condotto in pazienti con FC lieve, sono stati osservati effetti benefici sull'infiammazione eosinofila ma non è stato documentato un miglioramento di sintomi clinici, livelli di IL-8 o della funzionalità polmonare dopo le tre settimane di trattamento con montelukast [73]. Tuttavia, in un altro studio della durata di venti settimane in pazienti con FC moderata, si sono evidenziati significativi miglioramenti di tosse, dispnea e della funzionalità polmonare (FEV₁, PEF, *Forced Expiratory Flow* (FEF) 25-75%), così come vi è stata una riduzione dell'infiammazione eosinofila e dei livelli di IL-8 [74].

Il potenziale terapeutico del montelukast è stato valutato anche nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), una malattia in cui i leucotrieni possono rappresentare un elemento patogenetico importante. Nella BPCO, l'azione del montelukast sul recettore Cys-LT1 non può rappresentare il meccanismo d'azione principale del farmaco in quanto l'infiammazione neutrofila rappresenta l'elemento patogenetico fondamentale della malattia. Celik et al. hanno studiato gli effetti a breve termine del montelukast, in pazienti stabili con BPCO moderata-grave, valutando i seguenti parametri: dispnea, emogasanalisi arteriosa, test di funzionalità polmonare e qualità di vita [75]. I risultati hanno

dimostrato un significativo miglioramento dei principali parametri spirometrici, della pressione parziale di ossigeno (PaO₂) e della qualità di vita dei pazienti dopo due mesi di trattamento. Nei campioni di espettorato dei soggetti trattati con montelukast, inoltre, è stato riscontrata una diminuzione dei neutrofilo. Gli Autori hanno concluso che il trattamento con LTRA può essere considerato nei pazienti con BPCO quando è necessaria un'ulteriore attività antinfiammatoria. In uno studio retrospettivo sono state studiate gli effetti di 24 mesi di trattamento con montelukast in venti pazienti affetti da BPCO moderata o grave [76]. Il trattamento con montelukast ha determinato un miglioramento nella dispnea, nella produzione di espettorato e nei sintomi notturni assieme ad una significativa riduzione nell'uso di corticosteroidi e di broncodilatatori e della supplementazione di ossigeno. Inoltre, nel periodo di trattamento vi è stata anche una significativa riduzione nelle visite al Pronto Soccorso, nel numero di ricoveri a causa della BPCO. Nessun miglioramento è stato invece riscontrato nei parametri di funzionalità respiratoria.

Conclusioni

L'asma è il risultato di un processo infiammatorio persistente che coinvolge numerosi tipi di cellule e mediatori. In molte di queste interazioni, i Cys-LT hanno un ruolo centrale ed è per questo motivo che in età pediatrica i farmaci LTRA rappresentano un importante strumento terapeutico, anche nella prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche indotte da virus. Ulteriori studi sono sicuramente necessari per precisare il ruolo terapeutico del montelukast nel trattamento della bronchiolite o nella prevenzione delle sindromi asmatiche. Le recenti segnalazioni circa le proprietà anti-infiammatorie del montelukast, apparentemente non collegate all'antagonista convenzionale Cys-LT1R (Recettore di Cys-LT di tipo 1), consentono di ipotizzare per questo farmaco nuovi orizzonti terapeutici anche in altre patologie respiratorie come la BPCO e la FC, se questi dati saranno confermati anche da ulteriori studi.

Bibliografia

1. Kamble S, Bharmal M. *Incremental direct expenditure of treating asthma in the United States*. J Asthma 2009; 46: 73-780.
2. Bundy DG. *Hospitalizations with primary versus secondary discharge diagnoses of asthma: implications for pediatric asthma surveillance*. J Pediatr 2007; 150: 446-449.
3. *British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guidelines on the Management of Asthma*. Thorax 2003; 58 (Suppl. 1): i1-i94.
4. Hamid Q, Tulic MK, Liu MC, et al. *Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: s5-s12.
5. Peters-Golden M, Henderson WR. *The role of leukotrienes in allergic disease*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 609-618.
6. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Airway inflammation in childhood asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 798-803.
7. Folco G, Murphy RC. *Eicosanoid transcellular biosynthesis; from cell-cell interactions to in vivo tissue responses*. Pharmacol Rev 2006; 58: 375-388.
8. Currie GP, Srivastava P, Dempsey OJ, et al. *Therapeutic modulation of allergic airways disease with leukotriene receptor antagonists*. Q J Med 2005; 98: 171-182.
9. Powell WS, Rokach J. *Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-E₂E*. Prog Lipid Res 2005; 44: 153-184.
10. Schwab JM, Serhan CN. *Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation*. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 414-420.
11. Peters-Golden M, Henderson W. *Leukotrienes*. N Engl J Med 2007; 357: 1841-1854.
12. Kanoaka Y, Boyce JA. *Cysteinyl leukotrienes and their receptors. cellular distribution and function in immune and inflammatory responses*. J Immunol 2004; 173: 1503-1510.
13. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. *Inflammatory mediators in asthma: an update*. Pharmacol Rev 1998; 50: 515-596.
14. Hay DWP, Torphy TJ, Udem R. *Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks*. Trends Pharmacol Sci 1995; 16: 304-309.
15. Tager AM, Bromley SK, Medoff BD, et al. *Leukotriene B₁-receptor BLT₁ mediates early effector T cell recruitment*. Nat Immunol 2003; 4: 982-990.
16. Capra V. *Molecular and functional aspects of human cysteinyl leukotriene receptors*. Pharmacol Res 2004; 50: 1-11.
17. Elias J, Lee CG, Zheng T, et al. *New insights into the pathogenesis of asthma*. J Clin Invest 2003; 111: 291-297.
18. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. *Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma*. N Engl J Med 2003; 346: 1699-1705.
19. Jeffrey PK, Laitnen A, Venge P. *Biopsy markers of airway inflammation and remodelling*. Respir Med 2000; 94: S9-S15.
20. Luis R, Lau LCK, Bron AO, et al. *The relationship between airways inflammation and asthma severity*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 9-16.
21. Dworsky R, Fitzgerald GA, Oates JA, et al. *Effects of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 953-959.
22. Lipworth BJ. *Leukotriene-receptor antagonists*. Lancet 1999; 353: 57-62.
23. Busse W, Kraft M. *Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation*. Chest 2005; 127: 1312-1326.
24. Storms W. *Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction*. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 2173-3287.
25. Knorr B, Nguyen HH, Kearins G, et al. *Montelukast dose selection in children ages 2-to 5-years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults*. J Clin Pharmacol 2001; 41: 612-619.
26. Walia M, Lodha R, Kabra SK. *Montelukast in paediatric asthma management*. Indian J Pediatr 2006; 73: 275-282.

- 27.** Currie GP, Bates CE, Lee DK, et al. *Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1232-1238.
- 28.** Green RH, Pavord ID. *Leukotrienes antagonists and symptoms control in chronic persistent asthma.* Lancet 2001; 357: 1991-1992.
- 29.** Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. *Montelukast, a leukotriene-receptor antagonists, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction.* N Engl J Med 1998; 339: 147-152.
- 30.** *Global Initiative for Asthma (2006).* Disponibile su: <http://www.ginasthma.com> (ultimo accesso 23 febbraio 2012).
- 31.** Ducharme FM, Noya FJ, Allen-Ramey FC, et al. *Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors.* Curr Med Res Opin 2012; 28: 111-119.
- 32.** Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
- 33.** Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, et al. *The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma.* Eur Respir J 2005; 25: 289-294.
- 34.** Ducharme FM. *Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence.* BMJ 2003; 326: 621.
- 35.** Reiss TF, Hill JB, Harman E, et al. *Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinil leukotriene receptor antagonist.* Thorax 1997; 52: 1030-1035.
- 36.** Sandrini A, Ferreira IM, Gutierrez C, et al. *Effects of montelukast on exhaled nitric oxide and non-volatile markers of inflammation in mild asthma.* Chest 2003; 124: 1334-1340.
- 37.** Van den Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, et al. *Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid in asthma.* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 1209-1226.
- 38.** Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. *Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/beclomethasone Additivity group.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-1868.
- 39.** Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. *Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2006; 18: CD003137.
- 40.** Ringdal N, Eliraz A, Prunizec R, et al. *The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma.* Respir Med 2003; 97: 234-241.
- 41.** Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. *Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids.* N Engl J Med 2010; 362: 975-985.
- 42.** Miraglia del Giudice M., Piacentini G.L., et al. *Formoterol, montelukast and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide.* Respir Med 2007; 101: 1809-1813.
- 43.** Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. *Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma, exacerbation in adults: one years, double blind, randomised, comparative trial.* BMJ 2008; 327: 891-897.
- 44.** Kopriva F, Janostáková A, Jarmila S, et al. *Montelukast decreases plasma endothelin-1 and serum eosinophil cationic protein levels in paediatric atopic asthma.* Clin Drug Investig 2006; 26: 351-356.
- 45.** Strauch E, Moske O, Thomas S. *A randomised controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependent asthma.* Pediatr Res 2003; 54: 198-203.
- 46.** Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. *What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives* J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 439-448.
- 47.** De Benedictis FM, Miraglia del Giudice M, et al. *Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children.* Eur Respir J 2006; 28: 291-295.

- 48.** Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, et al. *Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 547-553.
- 49.** Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. *Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14-year-old children with asthma.* J Pediatr 1998; 133: 424-428.
- 50.** Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, et al. *Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol.* Respir Med 1994; 88: 363-368.
- 51.** Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. *Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 239-247.
- 52.** Oommen A, Grigg J. *Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze.* Eur Respir J 2003; 21: 149-154.
- 53.** Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia L, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-years old children with intermittent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-322.
- 54.** Johnston NW, Mandhane P, Duncan J, et al. *Attenuation of the September Epidemic of Asthma exacerbations in children: a randomised, controlled trial of montelukast added to usual therapy.* Pediatrics 2007; 120: 702-712.
- 55.** Robertson C, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.
- 56.** Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing.* J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1127-1135.
- 57.** Weiss KB, Gern JE, Johnston NW, et al. *The Back to School asthma study: the effect of montelukast on asthma burden when initiated prophylactically at the start of the school year.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 174-181.
- 58.** Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. *Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children.* Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 518-526.
- 59.** Brand P, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.* Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- 60.** Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, et al. *Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Thorax 2011; 66: 7-11.
- 61.** Morris CR, Becker AB, Piñeiro A, et al. *A randomized, placebo-controlled study of intravenous montelukast in children with acute asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104: 161-171.
- 62.** Kim CK, Koh JY, Han TH, et al. *Increased levels of BAL cysteinyl leukotrienes in acute RSV bronchiolitis.* Acta Paediatr 2006; 95: 479-485.
- 63.** Han J, Jia Y, Takeda K, et al. *Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 455-463.
- 64.** Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. *A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 (3): 379-383.
- 65.** Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. *Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-RSV-bronchiolitis in children.* Am J Respir Crit Care Med, 2008; 178 (8): 854-860.
- 66.** Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. *A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis.* Pediatrics 2008; 122: 1249-1255.
- 67.** Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, et al. *Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial.* Allergy Asthma Proc 2010; 31 (2): 147-153.
- 68.** Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, et al. *Montelukast: More than a Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist?* ScientificWorldJournal 2010; 10: 2403-2413.
- 69.** Ramires R, Caiaffa ME, Tursi A, et al. *Novel inhibitory effects on 5-lipoxygenase activity by the*

anti-asthma drug montelukast. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324: 815-821.

70. Tahan F, Jazrawi T, Rovati GE, et al. *Montelukast inhibits tumour necrosis factor- α -mediated interleukin-8 expression through inhibition of nuclear factor- κ B p65-associated histone acetyltransferase activity*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 805-811.

71. Anderson R, Theron AJ, Gravett CM, et al. *Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism*. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 105-115.

72. Robinson AJ, Kashanin D, O'Dowd F, et al. *Montelukast inhibition of resting and GM-CSF-stimulated eosinophil adhesion to VCAM-1 under flow conditions appears independent of CysLT1R antagonism*. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1522-1529.

73. Schmitt-Grohe S, Eickmeier O, Schubert R, et al. *Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 599-605.

74. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W, et al. *Effects of montelukast treatment on clinical and inflammatory variables in patients with cystic fibrosis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 372-380.

75. Celik P, Sakar A, Havlucu Y, et al. *Short-term effects of montelukast in stable patients with moderate to severe COPD*. *Respir Med* 2005; 99: 444-450.

76. Rubinstein I, Kumar B, Schriever C. *Long-term montelukast therapy in moderate to severe COPD. A preliminary observation*. *Respir Med* 2004; 98 (2): 134-138.

Fabrizio Franceschini, Ines Carloni, Simona Gobbi, Luigi Pietroni, Fernando Maria de Benedictis

Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

L'associazione terapeutica steroidi inalati e beta-2 agonisti "long-acting": vantaggi e limiti

Association of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonists for treatment of asthma: advantages and limits

Parole chiave: asma, corticosteroidi inalati, salbutamolo, LABA

Keywords: asthma, inhaled corticosteroids, salbutamol, LABA

Riassunto. L'asma rappresenta un problema sociosanitario di interesse mondiale per l'elevata prevalenza e per il notevole consumo di risorse economiche. Nonostante i progressi nelle conoscenze fisiopatologiche e la disponibilità di terapie efficaci, indagini internazionali mostrano che molto spesso questa malattia non è ben controllata. I farmaci più importanti per il controllo dell'asma sono rappresentati dai corticosteroidi per via inalatoria e dai beta-2 agonisti a lunga durata di azione. Nei pazienti con asma moderato/grave l'impiego dei due farmaci in associazione rappresenta un'importante opzione terapeutica, raccomandata da tutte le Linee Guida internazionali. Rimangono tuttavia controversie sulla sicurezza clinica dei beta-2 agonisti a lunga durata di azione nel trattamento prolungato dell'asma.

Accettato per la pubblicazione il 30 gennaio 2012.

Corrispondenza: Fernando Maria de Benedictis, SOD Pediatria, Presidio di Alta Specializzazione "G. Salesi", via Corridoni 11 - 60123 Ancona
e-mail: debenedictis@ospedaliriuniti.marche.it

Introduzione

L'asma rappresenta un problema sociosanitario di interesse mondiale per l'elevata prevalenza e per il notevole consumo di risorse economiche. Nonostante i progressi nelle conoscenze fisiopatologiche e la disponibilità di terapie efficaci, indagini internazionali mostrano che molto spesso questa malattia non è ben controllata [1].

I farmaci più importanti per il controllo dell'asma sono rappresentati dai corticosteroidi per via inalatoria (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) e dai beta-2 agonisti a lunga durata di azione (*Long Acting Beta-2 Agonists*, LABA). Nei pazienti con asma moderato/grave l'impiego dei due farmaci in associazione rappresenta un'importante opzione terapeutica, raccomandata da tutte le Linee Guida internazionali [2-3]. Rimangono tuttavia controversie sulla

sicurezza clinica dei LABA nel trattamento prolungato dell'asma. Nell'articolo verranno passate in rassegna le principali attività antiasmatiche degli ICS e dei LABA ed esaminati i vantaggi e i limiti della terapia di associazione.

Corticosteroidi per via inalatoria

Gli ICS rappresentano dei farmaci molto utili per il trattamento dell'asma, grazie alle loro molteplici attività sulle vie aeree: migliorano l'iperreattività bronchiale, proteggono da stimoli broncostruttivi, riducono l'infiammazione eosinofila [4]. Questi effetti si traducono in un efficace controllo dei sintomi, nel miglioramento della funzionalità polmonare, nella riduzione delle esacerbazioni

e, complessivamente, in una migliore qualità della vita [5]. Il controllo dei sintomi e il miglioramento della funzionalità respiratoria si osservano solitamente già dopo alcune settimane di trattamento, mentre sono necessari tempi più lunghi per ottenere una significativa riduzione dell'iperreattività bronchiale [5].

La dose degli ICS richiesta per produrre il massimo effetto clinico dipende da vari fattori, quali la gravità della malattia, la potenza relativa del singolo composto, il tipo di formulazione e l'età. Come conseguenza, le scelte terapeutiche devono essere considerate individualmente ed adattate alle necessità del paziente. La curva dose-risposta di efficacia per gli ICS è relativamente piatta con il crescere della dose, per cui l'effetto maggiore si ottiene utilizzando dosi medio-basse e l'aumento del dosaggio determina in genere minimi benefici aggiuntivi. Al contrario, la curva dose-risposta di sicurezza è piuttosto ripida, così che il rischio di effetti collaterali aumenta proporzionalmente all'incremento della dose [6] (Figura 1).

Nonostante la loro notevole efficacia clinica, gli ICS non modificano la storia naturale dell'asma [7-8].

Tuttavia, poiché alla loro sospensione può seguire un peggioramento clinico e funzionale [9-10], è importante non interrompere bruscamente il trattamento ma modulare la terapia su base clinica. Poiché l'asma può risolversi spontaneamente, un tentativo di somministrazione intermittente degli ICS può essere giustificato, una volta che la malattia è ben controllata [11]. Un recente studio su bambini con asma persistente lieve ha evidenziato che l'uso concomitante degli ICS e del salbutamolo durante le riacutizzazioni è una strategia efficace per mantenere il controllo della malattia e in grado di limitare gli effetti collaterali legati all'utilizzo regolare degli ICS [12].

Beta-2 agonisti a lunga durata d'azione

I LABA sono farmaci altamente selettivi per i recettori beta-adrenergici, il cui stimolo induce diverse azioni tra cui il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale. La loro caratteristica peculiare è la durata d'azione superiore a 12 ore, essenzialmente dovuta alla liposolubilità che ne consente l'accumulo nella membrana della cellula muscolare e il successivo lento rilascio [13].

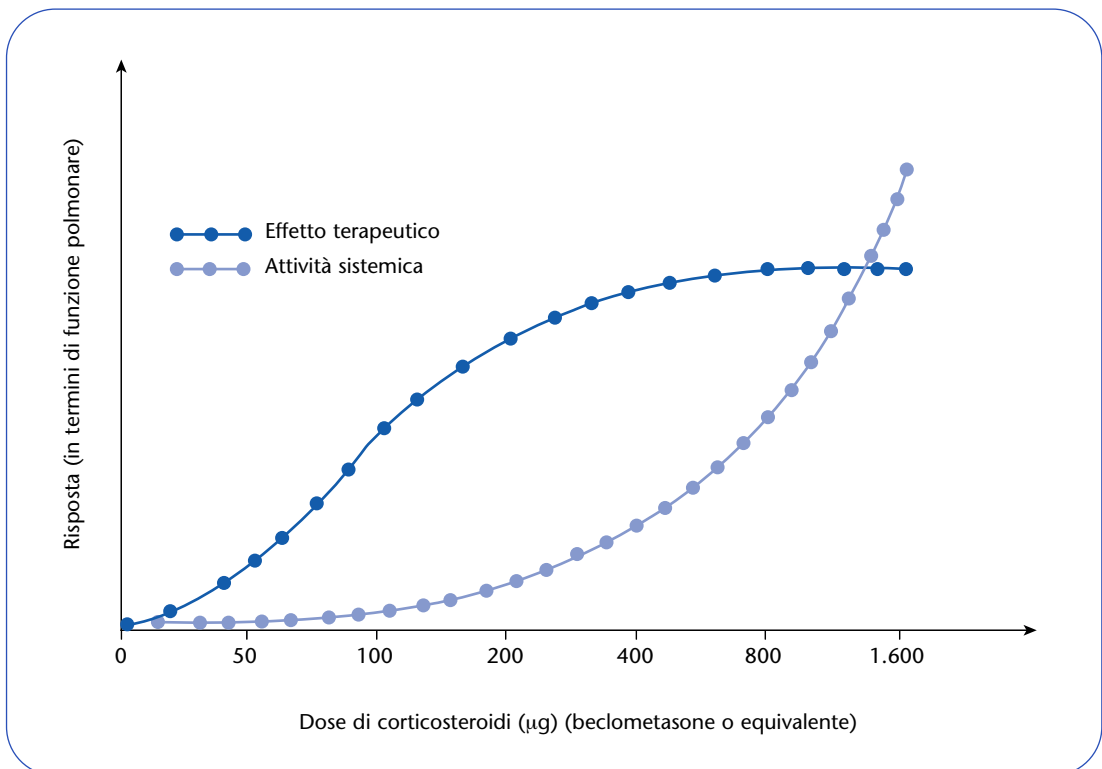


Figura 1 Curva dose-risposta dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS).

I LABA attualmente in commercio sono il salmeterolo e il formoterolo. Quest'ultimo possiede una minore lipofilia e una maggiore attività intrinseca, per cui agisce in tempi più rapidi (entro 5 minuti) rispetto al salmeterolo (circa 15 minuti) [14-15]. Studi clinici hanno dimostrato che non esistono sostanziali differenze di efficacia tra le due molecole nel migliorare i sintomi asmatici e la funzionalità polmonare, sia negli adulti [16] che nei bambini [17].

L'uso protratto dei LABA può determinare una ridotta risposta broncodilatatrice e una tolleranza all'effetto protettivo indotto da questi farmaci verso stimoli broncostruttivi [18]; tale effetto è attenuato, ma non eliminato dall'uso concomitante di ICS [19].

Un altro importante limite dei LABA è la mancanza di attività antinfiammatoria, evidenziato in molti studi che hanno valutato parametri invasivi (cellule e marker di attivazione cellulare nel siero, espettorato, liquido di lavaggio broncoalveolare e biopsie bronchiali) e non invasivi (ossido nitrico esalato, condensato, etc.) [20]. Questa caratteristica si traduce in un minore controllo clinico e in un maggiore rischio di esacerbazioni asmatiche quando i LABA in monoterapia sono paragonati agli ICS per trattamenti prolungati [21-22].

Associazione terapeutica corticosteroidi per via inalatoria/beta-2 agonisti a lunga durata

La preoccupazione sui possibili effetti collaterali con l'uso prolungato degli ICS ha indotto all'associazione di questi farmaci con i LABA nel trattamento dell'asma persistente.

Meccanismo di azione

Il razionale scientifico dell'associazione ICS/LABA è da ricercare nel sinergismo biomolecolare dei due composti [23]. I corticosteroidi aumentano infatti la velocità di trascrizione genetica dei recettori beta-2 adrenergici e ne favoriscono l'espressione a livello della muscolatura bronchiale [24]; a loro volta i beta-2 agonisti promuovono l'attivazione dei recettori dei glucocorticoidi, in quanto facilitano il passaggio del complesso recettore-glucocorticoide dal citoplasma al nucleo [25]. L'associazione ICS/LABA aumenta inoltre l'apoptosi delle cellule T nel sangue periferico grazie ad una più efficace attivazione delle caspasi [26].

Il potenziamento dei recettori beta-adrenergici nella muscolatura bronchiale da parte degli ICS è importante non solo per quanto attiene la broncodilatazione, ma anche per altre azioni mediate dai beta-2 agonisti, quali la prevenzione dell'essudazione plasmatica a livello post-capillare e l'inibizione del rilascio di istamina dai mastociti [27].

Efficacia clinica

I benefici provenienti dall'aggiunta di un LABA a un ICS rispetto a dosi superiori di ICS furono evidenziati per la prima volta circa quindici anni fa in due studi su adulti asmatici [28-29]. Tali studi sono serviti da catalizzatore per ulteriori ricerche sull'argomento. Da allora numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che la terapia combinata ICS/LABA permette un migliore controllo dei sintomi asmatici e della funzionalità polmonare rispetto a dosi elevate di ICS, consentendo anche un risparmio sulla dose dei ICS (effetto "steroid-sparing") [30-31].

Nel prescrivere la terapia di associazione ICS/LABA occorre considerare attentamente il grado di gravità dell'asma. Infatti l'associazione ICS/LABA non offre vantaggi rispetto ai soli ICS nei pazienti con asma persistente che non hanno mai utilizzato ICS ("steroid naive"), mentre migliora il controllo della malattia e riduce il rischio di esacerbazioni in quelli non adeguatamente controllati da basse dosi di ICS. Va, a riguardo, enfatizzata l'importanza di ottimizzare le dosi degli ICS nella pratica clinica, indipendentemente dalla loro associazione con i LABA. Una chiara dimostrazione dei concetti precedenti deriva dagli studi FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*) [32] e OPTIMA (*Oxis and Pulmicort Turbohaler In the Management of Asthma*) [33], che costituiscono tuttora una pietra miliare sull'argomento. I risultati di questi studi sono stati confermati da diverse metanalisi [34-35].

La sospensione degli ICS o l'eccessiva riduzione del loro dosaggio nell'associazione ICS/LABA aumenta il rischio di fallimenti terapeutici e peggiora la flogosi bronchiale [36]. L'aumento dell'infiammazione bronchiale rimane spesso un fenomeno non diagnosticato e può costituire un pericolo potenziale per l'insorgenza di gravi esacerbazioni respiratorie, in quanto "mascherata" dell'efficacia del beta-2 stimolante sui sintomi dell'asma e sui parametri di funzionalità polmonare (effetto "masking").

Nel bambino esistono minori evidenze di efficacia dell'associazione ICS/LABA rispetto all'adulto e mancano sufficienti studi clinici nella fascia di età inferiore a 5 anni. Le discrepanze dei risultati tra i vari studi sono dovute al tipo di *outcome* primaria selezionata (per es. picco di flusso espiratorio), a differenze nel disegno di studio, nella durata del trattamento e nei criteri di eleggibilità, e alla valutazione della risposta per gruppi piuttosto che per singoli individui [37-42]. La presenza di una variabilità individuale della risposta clinica è ben documentata nello studio BADGER (*The Best Add-on Therapy Giving Effective Responses*) [43]. In tale studio, eseguito in 180 bambini di età scolare con asma non controllato da dosi medio/basse di ICS, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in *cross-over* ognuno dei seguenti trattamenti per 16 settimane: dosi elevate di ICS, dosi medie di ICS+LABA, dosi medie di ICS+montelukast. Circa il 95% dei pazienti mostrava una risposta differenziale, valutata in base a una *outcome* composta (esacerbazioni asmatiche, giorni di controllo dell'asma, volume espiratorio massimo nel primo secondo (*Forced Expiratory Volume in the 1st second*, FEV₁)), per ognuno dei tre trattamenti. Nonostante la terapia di associazione ICS/LABA sia risultata globalmente più efficace rispetto agli altri trattamenti, in molti bambini si è riscontrata una migliore risposta ad uno degli altri due. I risultati di questo studio indicano che il controllo dell'asma è un processo iterativo e individuale, e suggeriscono di monitorare attentamente la risposta clinica in ogni singolo paziente allo scopo di adattare il trattamento.

Una possibile spiegazione di questa variabilità individuale nella risposta clinica alla terapia con LABA può derivare dal polimorfismo genetico del beta-recettore. Diversi studi hanno suggerito che pazienti con polimorfismo Arg-Arg in posizione 16 sul beta-recettore possono presentare una risposta insoddisfacente o perfino un effetto deleterio alla somministrazione regolare di salbutamolo [44] o di LABA [45-46]. Recenti osservazioni non hanno tuttavia dimostrato una convincente evidenza per un effetto farmacogenetico del polimorfismo del beta-2 recettore con l'uso di LABA [47-48].

L'uso associato di budesonide/formoterolo (80/4,5 mcg) al bisogno in aggiunta al trattamento regolare con la stessa combinazione è stato valutato nello studio SMART (*Symbicort MAintenance and Reliever Therapy*) in bambini in età scolare con

asma non controllato dai soli ICS [49]. Questo schema terapeutico ha ridotto la frequenza delle esacerbazioni e mostrato un buon margine di sicurezza rispetto a un'identica dose di mantenimento di budesonide/formoterolo più terbutalina al bisogno o a una dose di mantenimento di budesonide quattro volte superiore (320 mcg/die) più terbutalina al bisogno. Questo tipo di approccio farmacologico è molto promettente, ma necessita di ulteriori dati a sostegno in età pediatrica [50].

Sicurezza

Le preoccupazioni per i potenziali pericoli legati all'uso regolare dei LABA nell'asma emersero da segnalazioni episodiche ben presto dopo la commercializzazione di questi farmaci agli inizi degli anni Novanta [51]. Da allora numerosi studi hanno cercato di dare risposta a questo importante problema clinico [52] (*Tabella 1*).

Il primo studio indirizzato a dimostrare potenziali eventi sfavorevoli con l'uso continuativo di un LABA è stato l'SNS (*Serevent Nationl Survey*) [53]. In questo studio, eseguito nel Regno Unito e sponsorizzato da GlaxoSmithKline (GSK), il salmeterolo è stato paragonato al salbutamolo; circa il 70% dei pazienti assumeva ICS. L'unica differenza significativa evidenziata è stata il numero di ritiri dallo studio a causa dell'asma, superiori nel gruppo salbutamolo (3,8% vs 2,9%); il numero di morti nel gruppo salmeterolo (0,07%) era circa tre volte superiore rispetto al gruppo salbutamolo (0,02%), ma non raggiungeva significatività statistica.

Il successivo studio SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) [54], richiesto dalla Food and Drug Administration (FDA) ed eseguito negli Stati Uniti, fu disegnato per valutare la sicurezza del salmeterolo in asmatici che in precedenza non avevano mai assunto LABA. L'arruolamento fu interrotto anticipatamente, in quanto una interim-analisi su 26.355 pazienti aveva dimostrato un aumentato rischio relativo (RR) di morti correlate a fatti respiratori (RR 2,1), di morti correlate ad asma (RR 4,3) e di eventi combinati fatali o quasi fatali (RR 1,7) nel gruppo salmeterolo rispetto al placebo. Un'analisi *post-hoc* ha rivelato che il rischio di eventi sfavorevoli nel gruppo salmeterolo era particolarmente evidente nei soggetti afro-americani e in quelli non trattati con ICS al momento dell'arruolamento. Nonostante le vaste proporzioni numeriche, lo studio presenta importanti limiti, quali la scarsità di informazioni demografiche, il

Tabella 1 Principali studi sulla sicurezza dei beta-2 agonisti a lunga durata di azione. **DB**, doppio cieco; **DD**, doppio fantoccio; **PC**, placebo-controllato; **R**, randomizzato; **FRM**, formoterolo; **ICS**, corticosteroidi inalati; **LABA**, beta-2 agonisti a lunga durata; **SLB**, salbutamolo; **SLM**, salmeterolo; **TRM**, triamcinolone; **RR**, rischio relativo; **bid**, 2 volte/die; **qid**, 4 volte/die.

Studio, anno, [bibliografia]	Disegno, durata	Pazienti: n., età, descrizione	Intervento	Outcome	Risultati
SNS, 1993, [53]	R DB, PC	SLM, n. 25.180 SLB, n. 8.393	SLM 50 µg b.i.d vs SLB q.i.d	Morti correlate ad asma	0,07 vs 0,02 p=0,105
	16 settimane	Età > 12 anni		Ritiro dallo studio	2,9 vs 3,7 p=0,0002
		Uso regolare di broncodilatatori			
SMART, 2006, [54]	R, DB, PC	n. 26.355	SLM 50 µg bid vs placebo	Morti correlate ad eventi respiratori	24 vs 11; RR=2,1
	28 settimane	Età > 12 anni		Morti correlate ad asma	13 vs 3; RR=4,3
		Nessun precedente uso di LABA		Morti correlate ad asma ed eventi quasi fatali	37 vs 22; RR=1,7
SOCS, 2001, [55]	R, DB, PC gruppi paralleli	n. 164	SLM 100 µg/die vs TRM 800 µg/die vs placebo	Insuccessi terapeutici	24 vs 6%; p=0,004 (SLM vs TRM)
	28 settimane	Età > 12 anni		Esacerbazioni asmatiche	20 vs 7%, p=0,04 (SLM vs TRM)
		Controllati con TRM 800 µg/die in run-in			
SLIC, 2001, [56]	R, DB, DD gruppi paralleli	n. 175	SLM più vs SLM meno	Tempo per insuccesso terapeutico	RR=4,3; p<0,001
	24 settimane	Età > 12 anni	SLM più: aggiunto SLM 100 µg/die e mantenuto TRM		
		Non controllati con TRM 800 µg/die in run-in	SLM meno: aggiunto SLM 100 µg/die e ridotto TRM		
			Placebo: aggiunto placebo		

diverso uso di ICS nella popolazione arruolata (razza bianca 49%, afro-americani 38%) e il mancato monitoraggio dell'aderenza al trattamento. Poiché lo studio non era stato originariamente concepito per distinguere gruppi trattati con o senza ICS, si poteva solo genericamente assumere

che l'aumentata mortalità fosse da attribuire all'uso di LABA in monoterapia.

Due successivi studi hanno comunque confermato i potenziali pericoli dei LABA quando utilizzati in monoterapia. Lo studio SOCS (*Salmeterol Or CorticoSteroids*) [55], effettuato in pazienti

precedentemente trattati con ICS, ha dimostrato che l'uso di un LABA in monoterapia induce insuccessi terapeutici (24% vs 6%) ed esacerbazioni asmatiche (20% vs 7%) significativamente superiori agli ICS somministrati da soli. Lo studio SLIC (*Salmeterol and Inhaled Corticosteroids*) [56], ideato per verificare l'effetto della riduzione degli ICS dopo l'aggiunta di LABA al trattamento, ha dimostrato che il rischio relativo per il fallimento terapeutico era significativamente superiore (RR 4,3) nel gruppo in cui gli ICS erano eliminati gradualmente rispetto a quello in cui questi farmaci erano invece mantenuti costanti. Ciò rappresenta un ulteriore elemento di conferma dell'importanza di mantenere una dose ottimale di ICS per il controllo dell'asma.

A seguito di alcuni studi che avevano sollevato preoccupazioni circa una possibile correlazione tra l'uso di dosi elevate di formoterolo (24 mcg x 2 volte/die) e l'aumento di gravi esacerbazioni asmatiche, l'FDA ha sollecitato uno studio post-marketing con differenti dosaggi del farmaco per valutare questo particolare aspetto clinico. Non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza di eventi gravi correlati all'asma tra i diversi gruppi di trattamento [57].

Il problema della sicurezza dei LABA nel trattamento dell'asma è stato oggetto di numerose metanalisi [58]. Sono qui riportate le conclusioni delle principali revisioni sistematiche. Salpeter e collaboratori [59] hanno valutato dati provenienti da 4.039 pazienti trattati con LABA con o senza ICS e 3.214 pazienti trattati con soli ICS. I pazienti trattati con LABA, con o senza ICS, presentavano un rischio doppio di "eventi catastrofici" (morti per asma e intubazioni). I limiti insiti in questa metanalisi (eterogeneità delle dosi dei ICS, uso non uniforme degli inalatori – singolo versus separati – per l'assunzione dei due farmaci, mancata verifica dell'aderenza terapeutica, etc.) ne pregiudicano però le conclusioni [60]. Weatherall e collaboratori [61] hanno paragonato il salmeterolo a farmaci non-LABA, stratificati in base all'uso di ICS, in 106.575 pazienti. Il rischio di eventi mortali correlati all'asma risultava elevato (Odds Ratio 7,3) nei pazienti che non assumevano ICS, mentre non c'era alcun aumento di morti, intubazioni o ospedalizzazioni nei pazienti che assumevano la combinazione fluticasone/salmeterolo. Nelson e collaboratori [62] hanno revisionato dati provenienti da 13.542 pazienti

che assumevano formoterolo e da 9.968 pazienti non-LABA; oltre il 90% dei pazienti assumeva ICS. Il rischio di eventi gravi non era modificato dalla assunzione o meno di formoterolo.

Una recentissima revisione critica sollecitata dalla FDA ha analizzato 110 studi clinici controllati comprendenti oltre 60.000 pazienti, di cui 6% in età pediatrica [63]. Complessivamente la metanalisi evidenzia un rischio aumentato per un *endpoint* composto da tre eventi correlati all'asma (mortalità, intubazione, ricoveri in ospedale) nei pazienti trattati con LABA (LABA vs placebo 2,8). Quando i dati venivano stratificati in base alla contemporanea assunzione di ICS, il rischio era evidente solo per i pazienti trattati con LABA in monoterapia (LABA vs No-LABA 3,6), ma non in quelli trattati con l'associazione ICS/LABA (LABA/ICS vs ICS 0,25). Quando i dati erano stratificati per classe di età (4-11, 12-17, 18-64, > 64 anni), la più alta incidenza di eventi gravi era presente tra i bambini (rischio LABA vs No-LABA 14,8) e tale rischio diminuiva progressivamente con l'età (rischio LABA vs No-LABA, 12-17 anni: 5,5; 18-64 anni: 2,1; > 64 anni: -3,5) [63-64]. Il rischio di eventi gravi era presente solo nei pazienti in cui LABA e ICS venivano assunti con inalatori distinti, mentre non si osservava nei pazienti che assumevano i farmaci con un singolo inalatore.

In seguito ai risultati degli studi sopra menzionati l'FDA ha fornito le seguenti raccomandazioni comportamentali [65]:

- l'uso dei LABA in monoterapia è controindicato;
- i LABA dovrebbero essere usati esclusivamente come terapia addizionale in pazienti con asma non sufficientemente controllato con l'uso regolare di ICS;
- i LABA dovrebbero essere usati solo per il tempo necessario ad ottenere il controllo della malattia e il trattamento "controller" dovrebbe essere comunque mantenuto, una volta sospesi i LABA;
- i pazienti, soprattutto bambini ed adolescenti, che richiedono la terapia combinata ICS/LABA dovrebbero utilizzare tali farmaci associati in un unico inalatore, allo scopo di assicurare l'aderenza ad entrambi i farmaci.

In considerazione dell'importanza del problema e della persistenza di alcuni aspetti non ancora completamente chiariti, l'FDA ha recentemente richiesto alle aziende farmaceutiche interessate di condurre ulteriori studi per valutare la sicurezza dei

LABA in associazione agli ICS [66]. L'avvio di questo progetto internazionale è imminente.

Un recente studio ha evidenziato che l'associazione farmacologica ICS/LABA era stata prescritta a circa 25% dei bambini con asma che non avevano mai ottenuto una precedente prescrizione di ICS [67], scavalcando in tal modo le raccomandazioni delle Linee Guida internazionali. Questo tipo di strategia non ha dati scientifici a sostegno [62] e il suo utilizzo deve essere scoraggiato.

Conclusioni

Gli ICS e i LABA sono farmaci molto importanti per il trattamento dell'asma. Anche se la maggior parte dei pazienti asmatici beneficiano dell'uso dei LABA in associazione agli ICS, va sempre ricordato

che i LABA non hanno attività antinfiammatoria e che gli effetti broncodilatatori possono mascherare il peggioramento della flogosi. Nella pratica clinica è importante attenersi alle raccomandazioni della FDA nell'uso dei LABA e ricordarsi che la risposta ai farmaci antiasmatici non è identica per tutti i pazienti, in particolare in età pediatrica. Lo studio internazionale promosso dall'FDA per valutare la sicurezza dei LABA nei trattamenti prolungati, in fase di imminente avvio, dovrebbe fornire risposta a un problema di notevole importanza clinica e dalle vaste proporzioni numeriche. È altresì augurabile che una migliore comprensione dei fenotipi dell'asma consenta in futuro di individuare i pazienti che possono beneficiare maggiormente della terapia con l'associazione ICS/LABA.

Bibliografia

1. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. *Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 40-47.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2010.* Disponibile su: <http://www.ginasthma.org/>.
3. NAEPP3 Science base committee. *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma summary report 2007.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120 (5 Suppl): S94-S138.
4. Nair P. *Early interventions with inhaled corticosteroids in asthma; benefits and risks.* Curr Opin Pulm Med 2011; 17: 12-15.
5. de Benedictis FM, Bush A. *Corticosteroids in respiratory diseases in children.* Am J Crit Care Med 2012; 85: 12-23.
6. Zhang L, Axelsson I, Chung M, et al. *Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review.* Pediatrics 2011; 127: 129-138.
7. Spahn J, Covar R. *Clinical assessment of asthma progression in children and adults.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 548-557.
8. Strunk RC, Sternberg AL, Szefer SJ, et al; Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. *Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents.* J Pediatr 2009; 154: 682-687.
9. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Huges MD, et al. *Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1252-1257.
10. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. *Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma.* N Engl J Med 1994; 331: 700-705.

11. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, et al. *Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)*. Arch Dis Child 2008; 93: 654-659.
12. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. *Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2011; 377: 650-657.
13. Sears MR, Lotvall J. *Past, present and future: beta2-adrenoceptor agonists in asthma management*. Respir Med 2005; 99: 152-170.
14. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, et al. *Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency*. Eur Respir J 1997; 10: 2484-2489.
15. van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, et al. *Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action*. Eur Respir J 1996; 9: 1684-1688.
16. Palmquist M, Ibsen T, Mellen A, et al. *Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 244-249.
17. Everden P, Campbell M, Harnden C, et al. *Eformoterol by Turbohaler compared with salmeterol by dry powder inhaler in asthmatic children not controlled on inhaled corticosteroids*. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 40-47.
18. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, et al. *Long-term effects of a long-acting b2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma*. N Engl J Med 1992; 327: 1198-1203.
19. Larj MJ, Bleecker ER. *Effects of beta2-agonists on airway tone and bronchial responsiveness*. J Allergy Clin Immunol 2002; 110 (6 Suppl): S304-S312.
20. Sindi A, Todd DC, Nair P. *Antiinflammatory effects of long-acting β_2 -agonists in patients with asthma. A systematic review and metaanalysis*. Chest 2009; 136: 145-154.
21. Van Essen-Zandvliet, Hughes MD, Waalkens HJ, et al. *The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma*. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 547-554.
22. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. *Long Acting B2 agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial*. JAMA 2001; 285: 2583-2593.
23. Barnes PJ. *Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting b2-agonists and corticosteroids*. Eur Respir J 2002; 19: 182-191.
24. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. *Glucocorticosteroids increase beta2-adrenergic receptor transcription in human lung*. Am J Physiol 1995; 268: L41-L46.
25. Eickelberg O, Roth M, Loryx R, et al. *Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonist in primary human lung fibroblast and vascular smooth muscle cells*. J Biol Chem 1999; 274: 1005-1010.
26. Pace E, Gagliardo R, Melis M, et al. *Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1216-1223.
27. de Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. *The role of corticosteroids in respiratory diseases of children*. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 44-57.
28. Greening AP, Wind P, Northfield M, et al. *Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid*. Lancet 1994; 344: 219-224.
29. Woolcock A, Lundback BO, Ringdal N, et al. *Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1481-1488.
30. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. *Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control*. Chest 2008; 134: 1192-1199.
31. Sears MR. *The addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids in asthma*. Curr Opin Pulm Med 2011; 17: 23-28.

- 32.** Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group.* N Engl J Med 1997; 337: 1405-1411.
- 33.** O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. *Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1392-1397.
- 34.** Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. *Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA).* Br Med J 2000; 320: 1368-1373.
- 35.** Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, et al. *Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid naive adults and children.* Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD0053307.
- 36.** McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, et al. *Potential masking effects of salmeterol and airway inflammation in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 924-930.
- 37.** Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, et al. *Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 213-219.
- 38.** Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, et al. *One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 180-190.
- 39.** Tal A, Simon G, Vermeulen JH, et al. *Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma.* Pediatr Pulmonol 2002; 34: 342-350.
- 40.** de Blic J, Ogorodova L, Klink R, et al. *Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children.* Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 763-771.
- 41.** Gappa M, Zachgo W, von Berg A, et al. *Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED).* Pediatr Pulmonol 2009; 44: 1132-1142.
- 42.** Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. *Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 182: 1221-1227.
- 43.** Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. *Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids.* N Engl J Med 2010; 362: 975-985.
- 44.** Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. *Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial.* Lancet 2004; 364: 1505-1512.
- 45.** Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. *β -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 519-526.
- 46.** Basu K, Palmer CNA, Tavendale R, et al. *Adrenergic β_2 -receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol.* J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1188-1194.
- 47.** Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, et al. *Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial.* Lancet 2009; 374: 1754-1764.
- 48.** Bleeker ER, Nelson HS, Kraft M, et al. *β_2 -Receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 676-687.
- 49.** Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. *Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma.* Chest 2006; 130: 1733-1743.
- 50.** Chapman KR, Barnes Nc, Greening AP, et al. *Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal.* Thorax 2010; 65: 747-752.
- 51.** Finkelstein FN. *Risks of salmeterol?* N Engl J Med 1994; 331: 1314.
- 52.** Khianey R, Oppenheimer J. *Controversies regarding long-acting beta2-agonists.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 345-354.

- 53.** Castle W, Fuller R, Hall J, et al. Serevent nation-wide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br Med J* 1993; 306: 1034-1037.
- 54.** Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol.* *Chest* 2006; 129: 15-26.
- 55.** Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583-2593.
- 56.** Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, et al. *Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.
- 57.** Wolfe J, Laforce C, Friedman B, et al. *Formoterol, 24 µg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 µg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo.* *Chest* 2006; 129: 27-38.
- 58.** Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. *Safety of long-acting β-agonists for the treatment of asthma: clearing the air.* *Thorax* 2011 Apr 21 [Epub ahead of print].
- 59.** Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. *Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events.* *Am J Med* 2010; 123 (4): 322-8e2.
- 60.** Yancey SW, Knobil K, Kral K. *No association of catastrophic events with Advair.* *Am J Med* 2010; 123: e15.
- 61.** Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. *Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy.* *Thorax* 2010; 65: 39-43.
- 62.** Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, et al. *Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials.* *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 390-396.
- 63.** Levenson M. *Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee on December 10e11, 2008.* <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf> (ultimo accesso 23 gennaio 2012).
- 64.** McMahon AW, Levenson MS, Mc Evoy BW, et al. *Age and risks of FDA-approved long acting β2-adrenergic receptor agonists.* *Pediatrics* 2011; 128: e1147-e1154.
- 65.** Chowdhury BA, Dal Pan G. *The FDA and safe use of long acting beta agonists in the treatment of asthma.* *N Engl J Med* 2010; 362: 1169-1171.
- 66.** Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. *Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma.* *N Engl J Med* 2011; 364: 26: 2473-2475.
- 67.** Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, et al. *Changes in primary care prescribing patterns for paediatric asthma: a prescribing database analysis.* *Arch Dis Child*, online 19 May 2011, [E-pub ahead of print].
- 68.** Sorkness CA, Lemanske Jr. RF, Mauger DT, et al. *Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial.* *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 64-72.

Francesco Paolo Rossi¹, Antonio Di Marco², Alessandra Schiavino², Teresa Salerno², Maria Cecilia Graziani², Vincenzo Fierimonte², Renato Cutrera²

¹ Dipartimento di Emergenza e Accettazione; ² UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS Roma

Ritorno al futuro: il trattamento dell'asma e del wheezing lieve persistente. Beclometasone per via inalatoria o trattamento al bisogno con salbutamolo e beclometasone per via inalatoria?

Back to the future: the treatment of persistent wheezing and asthma by inhaled beclomethasone or treatment as needed with inhaled beclomethasone and albuterol?

Parole chiave: wheezing, asma, corticosteroidi, beta2-agonisti

Keywords: wheezing, asthma, corticosteroids, beta2-agonists

Riassunto. Il wheezing in età prescolare e l'asma nel bambino più grande rappresentano due patologie ad alta prevalenza nella popolazione generale. Numerosi sono gli studi relativi ai trattamenti volti alla riduzione delle riacutizzazioni di queste due patologie. Le Linee Guida internazionali propongono per le forme lievi persistenti, la terapia inalatoria con corticosteroidi condotta per periodi prolungati. Due recenti studi propongono quale terapia alternativa a tale schema, l'utilizzo di associazioni tra beta2-agonisti a breve durata d'azione e beclometasone all'occorrenza come valida alternativa in grado di ridurre le riacutizzazioni asmatiche.

Accettato per la pubblicazione il 24 novembre 2011.

Corrispondenza: Francesco Paolo Rossi, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, piazza Sant'Onofrio 4, Roma
e-mail: francescopaolo.rossi@opbg.net

Beclometasone/beta2-agonisti a breve durata d'azione all'occorrenza in età prescolare

Il *wheezing* rappresenta uno dei più frequenti sintomi manifestati dai bambini in età prescolare, con circa il 50% dei bambini che ne presentano almeno un episodio prima dei 6 anni [1].

Alcuni studi europei e statunitensi hanno cercato di quantificare il problema, portando a conclusioni, che seppur contrastanti tra loro (29% di prevalenza

stimata da Silverman per i bambini della Gran Bretagna versus 48% di prevalenza riportata dagli autori statunitensi), identificano il *wheezing* prescolare come una voce non certo di secondo piano nella spesa dei Servizi Sanitari Nazionali [1-3]. In Italia i dati riportano in età scolare una prevalenza variabile dall'8-10% (studio ISAAC) al 9,5-10,4%

(Studio Sidria-2), mentre in età prescolare viene riportata una prevalenza di *wheezing* del 25% (Studio Sidria-2) [4].

Le cause del respiro sibilante in questa fascia di età sono molteplici, rimanendo l'esposizione a infezioni virali il *trigger* significativamente più importante e frequente.

Sulla base della classificazione operata da Brand et al. nel 2008 vengono ormai riconosciuti in età prescolare due gruppi di pazienti: i cosiddetti *episodic wheezer* ossia quei bambini che presentano riacutizzazioni di respiro sibilante solo ed esclusivamente in corso di infezioni virali e che nei periodi intercritici sono asintomatici; e i *multiple-trigger wheezer*, ossia quei bambini che presentano episodi dovuti a vari fattori (fumo di sigaretta, allergie etc.) e che nei periodi intercritici non sono asintomatici, ma presentano sintomi quali tosse notturna e/o dispnea da sforzo [5].

Ovviamente il confine tra un gruppo e l'altro non è così ben delimitato, così come tuttora non è ancora stato raggiunto un vero *consensus* circa quale sia il trattamento più idoneo per questi bambini.

Molte evidenze suggeriscono che la caratterizzazione in età prescolare dei disturbi del respiro sibilante ricorrente in *wheezing* episodico (virale) (*Episodic (Viral) Wheeze*, EVW) e *wheezing* da trigger multipli (*Multiple Trigger Wheeze*, MTW) è una semplificazione eccessiva. Ci sono poche prove che i fenotipi EVW e MTW siano correlati ai modelli longitudinali di respiro sibilante, o a diversi processi patologici sottostanti. Anche la risposta clinica ai corticosteroidi per via inalatoria e al montelukast varia notevolmente tra singoli bambini con EVW, e tra i singoli pazienti con MTW, motivo che avvalorava l'ipotesi che l'utilità clinica di un approccio dicotomico EVW-MTW sia almeno dubbia. Sulla base di queste considerazioni Schultz et al. propongono una categorizzazione di *wheezing* in età prescolare non solo in termini di *pattern* temporale, ma anche in termini di frequenza e gravità, e dell'età di insorgenza. Rilevanti parametri clinici associati, come l'eczema e l'atopia dovrebbero essere descritti insieme all'età di insorgenza, il *pattern* di presentazione, e la gravità. Secondo gli Autori confrontando questi dati con biomarcatori e istopatologia può aiutare a migliorare la nostra comprensione del *wheezing* in età prescolare. Anche i diversi fenotipi possono essere descritti in relazione a diversi processi patologici, sono legati a differenti *outcome*, o sono

chiaramente differenti in termini di risposta alla terapia. I medici dunque vengono spronati tentare un approccio per step utilizzando agenti terapeutici differenti nei bambini in età prescolare [6].

Nonostante ciò al momento attuale riguardo al trattamento del singolo episodio di *wheezing*, le Linee Guida internazionali suggeriscono che il trattamento più adeguato sia rappresentato dall'utilizzo di broncodilatatori a breve durata di azione per via inalatoria (salbutamolo), da associare a seconda della gravità dell'episodio stesso a corticosteroidi per via sistemica (orale o endovenosa) [7].

Il problema del consenso tra esperti nasce nella gestione delle riacutizzazioni dei cosiddetti "multiple trigger wheezer".

In questo gruppo di bambini, le Linee Guida internazionali suggeriscono l'utilizzo di glucocorticoidi per via inalatoria per periodi prolungati quale mezzo di prevenzione delle riacutizzazioni di *wheezing*, affiancando a seconda degli schemi terapeutici presi in considerazione, l'utilizzo di molecole di nuova generazione quali il montelukast [7-8]. Numerosi sono gli studi che supportano la scelta terapeutica di trattare i bambini con *wheezing* ricorrente con glucocorticoidi per via inalatoria in maniera continuativa [9-11].

Nonostante le Linee Guida siano ormai accettate e condivise da gran parte della popolazione dei pediatri a livello internazionale, molti sono gli interrogativi che limitano l'utilizzo dei glucocorticoidi per via inalatoria per periodi prolungati, soprattutto per l'assenza di evidenze che tale schema terapeutico sia in grado di modificare il corso della storia naturale della patologia nei pazienti in età prescolare.

Per tale motivo, in molte occasioni, nei bambini in età prescolare viene preferito un trattamento esclusivo dei singoli episodi di *wheezing*.

Nel 2007 è apparso sul "New England Journal of Medicine" un interessante studio di Papi et al. sull'utilizzo di una combinazione di salbutamolo con beclometasone somministrato all'occorrenza nella terapia delle riacutizzazioni asmatiche di adulti affetti da asma lieve persistente [12].

Il razionale di tale studio parte dal fatto che, nonostante il trattamento ideale degli episodi di riacutizzazione asmatica sia l'uso dei broncodilatatori a breve durata d'azione, l'effetto antinfiammatorio immediato dei corticosteroidi ad alte dosi per via inalatoria può aumentare l'effetto dei broncodilatatori. Dunque gli Autori hanno

ipotizzato che l'associazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione (salbutamolo) con un corticosteroide ad alte dosi somministrati in un unico aerosol predosato pressurizzato (*Methred-Dose Inhaler*, MDI) fosse altrettanto efficace nel controllo dell'asma rispetto all'uso continuativo di corticosteroidi inalatori a basse dosi somministrati in maniera continuativa. I risultati dello studio hanno dimostrato che in pazienti adulti con asma lieve l'uso di beclometasone per via inalatoria (250 µg) associato ad albuterolo (100 µg) in un singolo inalatore era efficace quanto l'uso regolare e prolungato di beclometasone per via inalatoria (250 µg due volte al giorno) nel controllare le riacutizzazioni [12].

Partendo da questo studio nel 2009 il Gruppo di studio BEST (*BEclomethasone and Salbutamol Treatment*) ha condotto uno studio multicentrico sulla popolazione infantile italiana sull'utilizzo della combinazione di beclometasone e salbutamolo nel trattamento degli episodi di *wheezing* in età prescolare, primo studio ad essere condotto su questo argomento [13].

Lo studio, di tipo multicentrico randomizzato in doppio cieco, ha coinvolto 267 bambini di età compresa tra uno e 4 anni selezionati in 19 centri pediatrici specialistici tra il marzo 2006 e il gennaio 2007. I bambini sono stati suddivisi in tre gruppi (*Tabella 1*) e i genitori dei pazienti vennero istruiti circa la somministrazione della terapia solo in caso di comparsa di sintomi e circa la registrazione di alcuni sintomi (*Tabella 2*).

Gli *outcome* presi in considerazione dallo studio sono stati in primo luogo la percentuale di giorni senza sintomi durante i 12 mesi di trattamento, in secondo luogo la frequenza della tosse notturna e

diurna, il numero di dosi di terapia effettuati per il controllo dei sintomi, frequenza e numero di riacutizzazioni e tempo trascorso dalla prima riacutizzazione.

La conclusione dello studio è stata, come prevedibile, che l'uso regolare di beclometasone migliorava significativamente, rispetto al placebo, l'*outcome* primario, ossia la percentuale di giorni privi di sintomatologia. Per quanto riguarda invece gli *outcome* secondari, l'efficacia dell'utilizzo della combinazione beclometasone/salbutamolo si è rilevata sovrapponibile all'utilizzo continuativo e regolare di beclometasone nel controllo della tosse notturna e dei risvegli notturni, nella riduzione delle dosi di terapia somministrate per il controllo dei sintomi e nella frequenza e numero di riacutizzazioni e tempo trascorso dalla prima riacutizzazione.

Lo studio era effettuato con una somministrazione di salbutamolo 1.600 µg/beclometasone dipropionato (BDP) 800 µg, quindi con un dosaggio più elevato di quello normalmente utilizzato dai pediatri italiani, ma ovviamente l'utilizzo al bisogno riduceva in modo significativo la dose totale di steroide per via inalatoria somministrata nell'intero periodo dello studio.

In conclusione, lo studio del gruppo BEST rappresentava un supporto all'idea che il trattamento continuativo con corticosteroidi possa essere ragionevolmente sostituito, con un trattamento sintomatico con un'associazione salbutamolo/beclometasone per via aerosolica nei bambini in età prescolare. Con *wheezing* lieve persistente.

Lo studio del gruppo BEST utilizzava formulazioni da nebulizzare e in tal senso la fascia di età dei prescolari poco si presta nella pratica clinica a trattamenti prolungati con MDI attraverso distanziatori,

Tabella 1 Gruppi di trattamento assegnati in maniera randomizzata. Modificata da [10].

Gruppo	Farmaci consegnati alle famiglie
Gruppo beclometasone continuativo	Una fiala contenente beclometasone 400 µg da utilizzare quotidianamente e una fiala contenente 2.500 µg da utilizzare all'occorrenza
Gruppo combinazione beclometasone/salbutamolo all'occorrenza	Una fiala contenente placebo da utilizzare continuativamente e una fiala contenente una combinazione di salbutamolo 1.600 µg e beclometasone 800 µg da utilizzare all'occorrenza
Gruppo salbutamolo all'occorrenza	Una fiala contenente placebo da utilizzare in maniera continuativa e una fiala contenente salbutamolo 2.500 µg da utilizzare all'occorrenza

Tabella 2 Parametri clinici registrati dai genitori.

Fischio (wheeze)
Tosse
Affanno
Risvegli notturni
Numero di utilizzo di terapia per il riscontro di sintomi
Numero quotidiano di nebulizzazioni

mentre più semplice e soggetto a maggior *compliance* da parte dei genitori è la somministrazione di un farmaco per via aerosolica per periodi ristretti nel tempo.

Beclometasone/beta2-agonisti a breve durata d'azione all'occorrenza nell'asma lieve persistente

Il *wheezing* modifica le sue caratteristiche quando si parla di popolazioni più grandi. Nel caso di bambini di età superiore ai 5 anni, sui quali è possibile effettuare tutta una serie di accertamenti volti alla diagnosi clinico-strumentale, si comincia a parlare di asma, la cui prevalenza nei paesi occidentali è stabilmente elevata [14].

Anche nel caso dei bambini più grandi le Linee Guida internazionali ci vengono in aiuto, guidando le mosse da effettuare per ridurre al massimo le riacutizzazioni i cui costi gravano notevolmente sui fondi dei vari Servizi Sanitari Nazionali [15].

Nel caso dei pazienti asmatici esiste una caratterizzazione legata al controllo della sintomatologia che suddivide le varie tipologie di pazienti in diversi gruppi [16].

Nel caso dei pazienti affetti da asma lieve persistente le Linee Guida sono concordi sul fatto che il trattamento di prima linea per giungere a un buon controllo della sintomatologia asmatica è rappresentato dalla terapia continuativa con corticosteroidi per via inalatoria [7-8].

Numerosi sono gli studi e le evidenze che nel corso dei decenni hanno supportato tale decisione quasi dogmatica [17].

Nel 2011 Martinez et al. hanno pubblicato su "New England Journal of Medicine" uno studio condotto su 288 pazienti tra i 5 e i 18 anni di età affetti da asma lieve persistente (studio TREXA) sull'utilizzo dell'associazione beclometasone/salbutamolo attraverso MDI e distanziatore come terapia delle riacutizzazioni in confronto all'uso del solo Salbutamolo all'occorrenza e del Beclometasone somministrato in maniera continuativa [18].

In questo studio l'*outcome* primario è stato il tempo intercorrente fino alla prima riacutizzazione che avrebbe necessitato un trattamento con corticosteroidi per via sistemica, in secondo luogo le modificazioni dell'accrescimento staturale ponderale.

La conclusione dello studio, anche in questo caso, è stata che la terapia continuativa con corticosteroidi per via inalatoria è la terapia di prima scelta per la prevenzione di episodi di riacutizzazione di asma. Anche lo studio di Martinez conclude però suggerendo l'ipotesi che l'utilizzo di terapie con combinazioni di beclometasone/salbutamolo è in grado di ridurre il numero di riacutizzazioni di asma, specificando però solo nei casi di asma lieve persistente.

Conclusioni: beta2-agonisti/corticosteroidi all'occorrenza o corticosteroidi in maniera continuativa nel controllo del wheezing in età pediatrica?

I due studi su citati (BEST, TRIXA), entrambi condotti in maniera eccellente, su popolazioni diverse e con caratteristiche peculiari mettono in discussione l'utilizzo dei corticosteroidi per via inalatoria somministrati in maniera continuativa come l'unico modo di prevenire le riacutizzazioni di *wheezing* nelle forme lievi persistenti.

Tra i due studi citati esistono delle differenze sostanziali che non li rendono sovrapponibili e applicabili indistintamente. *In primis* si parla di due popolazioni completamente differenti. Nel caso dello studio BEST la popolazione composta da bambini di età tra 1 e 4 anni è la popolazione che meno si presta alla somministrazione quotidiana di farmaci e in cui *minor compliance* si riscontra nell'utilizzo di MDI con distanziatori, mentre lo studio PRIXA si rivolge a una fascia di età di bambini età scolare.

In secondo luogo nel caso dello studio BEST si parla di episodi di *wheezing* che come detto nella premessa, sono decisamente meno "controllabili" dagli steroidi per via inalatoria in rispetto all'asma lieve persistente del bambino più grande.

Entrambi gli studi concludono con una sostanziale "promozione" della terapia occasionale con associazioni beta2-agonisti/beclometasone quale possibile alternativa all'utilizzo dei corticosteroidi somministrati in maniera continuativa per ridurre il numero di riacutizzazione e migliorare la performance respiratoria dei bambini affetti da *wheezing* ricorrente o asma lieve persistente.

Questi studi aprono quindi una nuova possibilità di trattamento nei bambini con respiro sibilante/asma lieve persistente con un trattamento al bisogno con salbutamolo/beclometasone per via inalatoria e che questo trattamento possa non solo curare

l'episodio acuto, ma anche diminuire la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni nel periodo successivo. È probabile che tale approccio terapeutico sia implementato nei prossimi aggiornamenti delle Linee Guida internazionali.

Bibliografia

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
2. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, et al. *Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?* Lancet 2001; 357: 1821-1825.
3. Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, et al. *The economic impact of preschool asthma and wheeze*. Eur Respir J 2003; 21: 1000-1006.
4. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. *Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002*. Pediatrics 2006; 117 (1): 34-42.
5. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Resp J 2008; 32: 1096-1110.
6. Schultz A, Brand PL. *Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians?* Paediatr Respir Rev 2011; 12 (3): 160-164.
7. *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger*, in <http://www.ginasthma.org/guidelines-global-strategy-for-the-diagnosis.html>, ultimo accesso 28 novembre 2011.
8. *BTS/SIGN Asthma Guideline: 2011*, in <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>, ultimo accesso 28 novembre 2011.
9. Bisgaard H, Gilles J, Groenewald M, et al. *The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131.
10. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
11. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: A systematic review with meta-analysis*. Pediatrics 2009; 123: e519-e525.
12. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. *Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma*. N Engl J Med 2007; 356: 2040-2052.
13. Papi A., Nicolini G, Baraldi E, et al. *Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children*. Allergy 2009; 64: 1463-1471.
14. National Health Interview Survey (NHIS) Data 2009 Lifetime and Current Asthma, in <http://www.cdc.gov/asthma/nhis/09/data.htm>, ultimo accesso 28 novembre 2011.

- 15.** Grover C, Armour C, Asperen PP, et al. *Medication Use in Children with Asthma: Not a Child Size Problem.* J Asthma 2011; 48 (10): 1085-1103.
- 16.** Martinez FD. *New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon.* J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (5): 939-945.
- 17.** Brand PL. *Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma.* Paediatr Respir Rev 2011; 12 (4): 245-249.
- 18.** Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. *Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2011; 377 (9766): 650-657.

Giovanna Tezza, Elena Cattazzo, Attilio L. Boner

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Policlinico "GB Rossi"

Vitamina D e non solo: nuovi "vecchi" farmaci nella terapia dell'asma

Vitamin D and beyond: new "old" drugs in the asthma therapy

Parole chiave: asma difficile da controllare, antifungini, vitamina D, anticorpi monoclonali.

Keywords: *uncontrolled asthma, antifungal agents, Vitamin D, antioxidant.*

Riassunto. Nella pratica clinica è possibile imbattersi in caso di asma difficile da trattare. Un primo fondamentale passo da compiere è l'attenta valutazione del paziente per riuscire a distinguere tali casi da quelli ben più frequenti di inadeguata adesione alla terapia o da quelli in cui è stata posta erroneamente diagnosi d'asma. Gli strumenti a disposizione del medico vanno da questionari per la valutazione dell'adesione alla terapia a schemi terapeutici come la step-up therapy che prevede la graduale introduzione di farmaci per il controllo della sintomatologia oltre ai corticosteroidi per via inalatoria. In casi selezionati è utile valutare la sensibilizzazione ad agenti fungini e dosare i livelli di vitamina D, il cui deficit sta riemergendo come problema di salute pubblica. Infine sostanze antiossidanti assunte tramite la dieta o supplementi, devono essere ulteriormente studiate per valutare il loro possibile effetto come coadiuvanti nel controllo della malattia.

Accettato per la pubblicazione il 24 novembre 2011.

Corrispondenza: Attilio L. Boner, Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona, Policlinico "GB Rossi", piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona
e-mail: attilio.boner@univr.it

Nuovi trattamenti nell'asma: perché?

Nonostante l'utilizzo di farmaci antinfiammatori per il trattamento dell'asma sia diffuso e nella maggior parte dei casi porti ad un buon controllo della patologia, il 5-10% dei pazienti rimane sintomatico [1]. Nelle Linee Guida GINA (*The Global Initiative for Asthma*) viene proposta una classificazione della malattia asmatica basata non soltanto sulla gravità ma anche sul grado di controllo dei sintomi. Pazienti con scarso o mancato controllo della sintomatologia presentano frequenti sintomi giornalieri, limitazione all'attività fisica, sintomi notturni o risvegli, necessità di ricorrere all'uso di farmaci salvavita, frequenti esacerbazioni e un FEV₁ (*Forced Expiratory Volume in one second*, Volume espiratorio forzato in un secondo) dell'80% minore del normale. Valutare attentamente questi casi è di fondamentale importanza per riuscire a distinguere pazienti con asma

difficile da controllare da coloro che presentano scarsa adesione alla terapia e inoltre porre una corretta diagnosi differenziale con patologie a carico del sistema respiratorio, gastrointestinale o psichiatriche che talvolta possono manifestarsi con una sintomatologia simil-asmatica [2]. A tale scopo, presso il Brompton Hospital di Londra è stato proposto un protocollo in cui infermiere specializzate effettuano visite domiciliari per valutare l'efficacia delle misure di profilassi ambientale, l'adesione alla terapia e l'aspetto psico-sociale in cui è inserito il bambino. Tale protocollo ha permesso una riduzione del 75% dei ricoveri, rivelandosi strategia efficace nel trattamento dell'asma apparentemente resistente alla terapia [3]. Alcuni pazienti hanno comunque un *asma difficile* che può trarre giovamento da un trattamento "più complesso".

Un utilizzo corretto degli strumenti a disposizione

Il 30-70% dei casi di scarso controllo della sintomatologia asmatica è da attribuire ad una scarsa adesione alla terapia [4-8]. Tali casi, da un punto di vista clinico, non sono distinguibili da quelli di asma intrinseco difficile da trattare, ma individuarli consentirebbe di evitare inutili e dannosi aumenti del dosaggio dei farmaci, procedure diagnostiche costose e ricoveri inadeguati.

Uno strumento che consente di valutare il grado di adesione alla terapia è il *Medication Adherence Report Scale for Asthma* (MARS-A). Si tratta di un questionario formato da dieci domande sia generali, come "Utilizzo regolarmente la terapia?", sia specifiche, "La utilizzo solamente quando faccio fatica a respirare?", sull'utilizzo della terapia, mirato inoltre ad indagare sia la non adesione intenzionale "Evito di usare i farmaci se posso?" che quella non intenzionale "Mi dimentico di assumere i farmaci?" [9]. Le domande vengono formulate come affermazioni al negativo in modo da evitare che il paziente fornisca risposte desiderabili da parte del medico. Un altro strumento molto semplice è rappresentato dalla valutazione del *locus di controllo* (*Locus Of Control*, LOC) della malattia. Il LOC si riferisce alla percezione del paziente della propria capacità di controllare gli eventi che influenzano il suo stato di salute o malattia (*Figura 1*). Pazienti

con elevato LOC interno hanno un migliore approccio all'asma e partecipano attivamente al trattamento, facendone un utilizzo regolare. Tuttavia, meno del 50% dei pazienti ritiene che il cambiamento della malattia dipenda da loro (scarso LOC) e per i pazienti con asma scarsamente controllata il rischio di LOC esterno aumenta di quasi tre volte (RR=2,68) [10].

Oltre alla scarsa adesione alla terapia, un'altra possibile fonte di scarso controllo è rappresentata dalle infezioni delle vie aeree superiori che da sole sono responsabili di più dell'80% dei casi di *distress* respiratorio acuto nei bambini in età prescolare [11]. La maggior parte di loro presenta respiro sibilante solo in occasione di tali infezioni, che possono avere una frequenza di circa 6-10 ogni anno. È stato dimostrato che in tali casi la somministrazione di prednisolone per via orale non porta ad una significativa riduzione del numero di ore di ospedalizzazione (11 vs 14 h rispettivamente per prednisolone e placebo), non riduce le dosi di salbutamolo utilizzate (53 vs 66) [12], né riduce lo score di gravità dell'episodio acuto [13]. Al contrario, il trattamento preventivo con fluticasone per via inalatoria ad alte dosi si è dimostrato in grado di ridurre del 50% circa (RR=0,49) il rischio di infezioni delle vie respiratorie che richiedono il trattamento con steroidi per via orale [14]. Tuttavia l'utilizzo del fluticasone non è scevro da

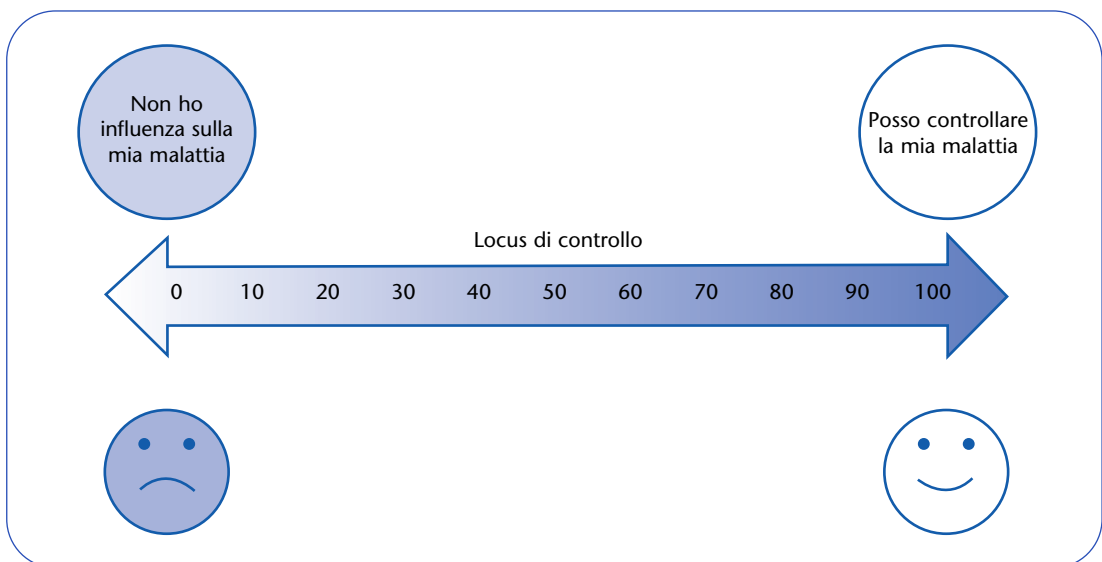


Figura 1 Locus di controllo (Locus Of Control, LOC) della malattia. Un basso LOC è tipico di soggetti che ritengono di non essere in grado di influenzare l'andamento della loro malattia. Al contrario un elevato LOC si trova in soggetti convinti di poter influenzare l'andamento della malattia.

rischi. Infatti, poiché circa il 10% dei bambini ha più di dieci infezioni virali l'anno e la sintomatologia può durare anche più di due settimane, alcuni bambini riceverebbero dosi cumulative di fluticasone molto elevate con il rischio di una ripercussione negativa sullo sviluppo staturale-ponderale. L'utilizzo profilattico o intermittente degli antileucotrieni potrebbe risultare utile e sostituirsi a quello dei cortisonici soprattutto nei casi di respiro sibilante ricorrente in età prescolare. Tuttavia sono necessari ulteriori studi che mettano a confronto tali farmaci al fine di chiarire quest'ultimo punto [15].

Anche la *step-up therapy* proposta nelle Linee Guida GINA può essere considerata come uno strumento per il trattamento dell'asma scarsamente controllata nonostante lo steroide inalatorio. Questa offre la possibilità di ricorrere a diversi schemi terapeutici: aumentare la dose del fluticasone per via inalatoria (ICS *step-up*), aggiungere al fluticasone un β_2 -agonista (LABA *step-up*) oppure un antileucotrieno (LTRA *step-up*). Lo schema terapeutico che prevede l'aggiunta di un β_2 -agonista ha una probabilità quasi doppia di essere efficace rispetto alla LTRA *step-up* (RR = 1,6) e ICS *step-up* (RR = 1,7) [16]. Tuttavia ciò non è vero in tutti i casi, nello stesso studio infatti si documenta chiaramente come alcuni bambini vadano meglio con ICS *step-up* e altri con LTRA *step-up*. Pertanto la terapia dell'asma deve essere strettamente personalizzata, modificata ed adattata al singolo paziente in base all'andamento della malattia, tenendo conto di diversi aspetti come sicurezza, costo e convenienza dei farmaci. Qualsiasi sia stata la scelta terapeutica, il paziente va strettamente seguito, tenendo sempre presente che se la sintomatologia non migliora è necessario tentare un altro schema terapeutico [17].

Nuovi o vecchi farmaci?

Gli agenti antifungini e l'asma severa con sensibilizzazione ai funghi

Più del 40% delle colture da lavaggio nasale di individui sani mette in evidenza la presenza di funghi e nel 50% dei campioni si sviluppano colonie di *Cladosporium spp*, *Penicillium spp*, *Alternaria spp* o *Aspergillus spp* [18]. Poiché l'esposizione ai funghi è ubiquitaria, è possibile che essi colonizzino le vie aeree sia di soggetti sani che di individui sensibilizzati [19]. Tale colonizzazione determina una continua

esposizione ad agenti fungini, e nei soggetti sensibilizzati può essere alla base di riesacerbazioni asmatiche. È stato dimostrato che gli agenti antifungini, come quelli del gruppo degli azoli, possono portare ad una remissione della malattia asmatica [20]. Alcuni soggetti con asma severa o moderatamente severa ad insorgenza tardiva, sensibilizzati alle proteine del dermatofita *Trichophyton*, dopo cinque mesi di trattamento con fluconazolo mostrano un netto miglioramento della patologia. Infatti, non solo migliora la sensibilizzazione bronchiale al *Trichophyton*, ma vi è anche una riduzione del dosaggio o la completa sospensione dei corticosteroidi per via orale e un marcato miglioramento della sintomatologia con un incremento del Picco Espiratorio Forzato (PEF) [21].

Gli effetti terapeutici ottenuti con il trattamento con fluconazolo possono essere attribuiti essenzialmente alla sua attività antifungina. Infatti, a differenza degli altri azoli, il fluconazolo non influisce sulla sintesi del trombossano ed ha un'attività inibitoria sulla sintesi degli steroidi cento volte inferiore rispetto al ketoconazolo. Analoghi risultati sono stati ottenuti con l'utilizzo di itraconazolo che determina un incremento del PEF pari a 20,8 L/min ed un miglioramento della qualità di vita in circa il 60% dei pazienti trattati [22-23]. Tuttavia non va dimenticata l'esistenza di un'interazione tra corticosteroidi e antifungini azolici in grado di bloccare l'asse ipotalamo-ipofisi e causare una sindrome cushingoide in poche settimane. L'itraconazolo infatti inibisce a livello epatico il citocromo CYP450 3A4 a sua volta responsabile del metabolismo sia del fluticasone che della budesonide. Il beclometasone invece non viene metabolizzato da tale isoenzima e offre quindi una valida alternativa nel caso di un trattamento combinato con gli antifungini [24].

La vitamina D

L'importanza della vitamina D risiede nella molteplicità degli effetti esercitati sui diversi tessuti [25], come a livello osseo ed intestinale. Studi recenti hanno mostrato che i recettori per la vitamina D sono presenti anche sugli pneumociti di tipo II [26] dove stimolano la produzione di surfactante [25, 27-28]. Anche le cellule del sistema immunitario adattativo quali linfociti T, linfociti B attivati e cellule dendritiche esprimono tali recettori [29] permettendo lo sviluppo di risposte Th1 e Th2 bilanciate e appropriate agli stimoli ambientali. La vitamina D

influenza anche la risposta immunitaria innata promuovendo la produzione di catelicidina e di altri peptidi ad azione antimicrobica [30].

È stato visto infatti che soggetti con bassi livelli di vitamina D contraggono più frequentemente infezioni delle vie respiratorie che a loro volta possono scatenare riaccerbazioni asmatiche e aumentare frequenza, durata e severità dei sintomi [31]. L'assunzione di vitamina D con gli alimenti (prodotti caseari quali latte o formaggio) o attraverso supplementazione è di particolare importanza soprattutto nei Paesi Nordici dove il deficit di vitamina D è diventato un problema di salute pubblica. Infatti le stagioni, la latitudine, il momento della giornata, la pigmentazione della cute, l'età, il modo di vestirsi e la protezione solare utilizzata sono tutti fattori che in queste zone influenzano negativamente la produzione di vitamina D a livello cutaneo.

Circa il 40% delle donne in gravidanza ha bassi livelli sierici di vitamina D rendendo pertanto necessario in tale periodo una supplementazione. Infatti, livelli adeguati di vitamina D materna determinano nel bambino una riduzione di circa il 60% di respiro sibilante ricorrente [32] del 70% del rischio di respiro sibilante persistente [33] e dell'85% di sviluppare rinite allergica [34-35]. Non tutti convengono però sul ruolo protettivo della vitamina D. Bambini in supplementazione con più di 2.000 U/L al giorno di vitamina D complessivamente hanno un rischio aumentato di sviluppare rinite allergica (RR = 1,66), atopia (RR = 1,46) e asma (RR = 1,35) [36-38]. Tuttavia i dosaggi utilizzati in tale studio superano di cinque volte quelli raccomandati in Finlandia e di dieci volte quelli raccomandati negli Stati Uniti; pertanto non è possibile concludere che la supplementazione con vitamina D, ai dosaggi attualmente raccomandati, aumenti il rischio di allergie [31].

Elevati livelli di vitamina D correlano positivamente con i valori di FEV₁ e FVC (*Forced Vital Capacity*) [39], e inversamente con i livelli di IgE (Immunoglobuline E) totali, con la conta degli eosinofili [40], e con i livelli del TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*) e del BMI (*Body Index Mass*). Inoltre, in un recente studio è stato dimostrato che i livelli di vitamina D correlano con il grado di controllo della malattia riportato attraverso il *Childhood Asthma Control Test (C-ACT)* e i parametri delle Linee Guida GINA ($r=0,28$ e $p=0,011$) [41]. Inoltre polimorfismi del gene che codifica per il recettore della vitamina D

(VDR) sono stati associati con fenotipi asmatici diversi [42-43] e infine oggetto di recenti studi è l'interazione della vitamina D e del recettore VDR con altri recettori nucleari in grado di influenzare modificazioni epigenetiche e di conseguenza l'espressione di alcuni geni [44]. In bambini con asma severo resistente alla terapia è stata dimostrata una correlazione inversa tra livelli di vitamina D e massa della muscolatura liscia bronchiale a suggerire che il deficit di vitamina D possa contribuire al rimodellamento delle vie aeree e alla gravità della malattia [45].

Anche se la vitamina D non ha ancora un ruolo preciso nella patogenesi della broncocostrizione da esercizio fisico [46], i suoi livelli sierici potrebbero essere correlati con la severità della broncocostrizione attraverso una serie di meccanismi speculati grazie a studi condotti *in vitro* o su modello animale. In primo luogo, il deficit di vitamina D è associato con l'incremento del numero di mastociti nel tessuto connettivo [47]. In secondo luogo, la vitamina D promuove l'apoptosi e inibisce la maturazione dei precursori dei mastociti del midollo osseo dei topi [48], così come inibisce il rilascio di istamina dai mastociti [49], prima sorgente di mediatori d'infiammazione durante un attacco d'asma scatenato dall'esercizio fisico [50]. Terzo, gli analoghi della vitamina D3 riducono in maniera significativa l'espressione dell'IL-13 [51], e i polimorfismi dell'IL-13 sono stati associati con la severità della broncocostrizione scatenata dall'esercizio fisico [52]. Quarto, recentemente è stato osservato che la vitamina D3 provoca una diminuzione delle contrazioni dell'endotelio dell'aorta riducendo l'influsso di calcio all'interno delle cellule endoteliali, con diminuzione della produzione di fattori della contrazione derivanti dall'endotelio [53]. Tali meccanismi possono giocare un ruolo anche nelle vie respiratorie poiché i recettori della vitamina D sono presenti sulle cellule delle vie aeree [54] e sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale dove la vitamina D regola l'espressione dei geni coinvolti nella patogenesi dell'asma [55]. Inoltre un recente studio ha confermato la relazione esistente tra livelli di vitamina D e broncocostrizione da esercizio fisico: i bambini con test da sforzo positivo (\square FEV₁ \geq 10%) hanno livelli di vitamina D più bassi, rispettivamente di 16,2 contro 23,5 ng/mL ($p < 0,001$) di pazienti con test da sforzo negativo [56].

La vitamina D è utile anche nel trattamento dell'asma resistente agli steroidi. Infatti i livelli di vitamina D correlano direttamente con quelli della fosfatasi della MAP-chinasi, indice del grado di sensibilità ai corticosteroidi [57], ed è stato inoltre dimostrato che i linfociti Treg CD4+ di pazienti resistenti agli steroidi non sono in grado di secernere IL-10, ma riprendono tale attività in caso di somministrazione di vitamina D [58]. Infine, nonostante i corticosteroidi siano ampiamente utilizzati per il trattamento dell'asma e di patologie infiammatorie, non intervengono sulle cellule della muscolatura liscia. Il calcitriolo, a differenza dei cortisonici, è in grado di inibirne la proliferazione bloccando l'iperfosforilazione della proteina del retinoblastoma (Rb), inoltre diminuisce l'espressione di MMP-9 e di ADAM33, metalloproteinasi che intervengono nel processo di rimodellamento delle vie aeree [59-61].

Necessità di valutare altre opportunità terapeutiche: lo stress ossidativo

Numerosi studi hanno evidenziato l'esistenza nelle vie aeree dei pazienti con asma di uno sbilanciamento tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il sistema antiossidante aprendo nuove opportunità terapeutiche dell'asma.

Nei bambini asmatici, infatti, si ha una riduzione dei componenti del sistema antiossidante sia enzimatici, glutatione perossidasi e superossido dismutasi, sia di quelli non enzimatici, quali glutatione ridotto (GSH), acido ascorbico, alfa-tocoferolo, licopene e beta-carotene ($p < 0,01$ per ognuno) [62-64]. Tale sbilanciamento porta ad un aumento della produzione di ROS che a loro volta promuovono l'attività proinfiammatoria di fattori nucleari come NF- κ B e AP-1. Infatti, è stato dimostrato che la somministrazione di MOL 294, potente inibitore di NF- κ B, porta alla riduzione dell'eosinofilia, dei livelli di IL-13 e di eotassina nel fluido di lavaggio broncoalveolare e una riduzione della secrezione mucosa a livello bronchiale [65].

A livello polmonare lo stress ossidativo inibisce l'attività dell'istone deacetilasi (HDAC2, *Human histone deacetylase 2*) [66], enzima fondamentale per l'attività antiinfiammatoria dei corticosteroidi contribuendo così ad instaurare uno stato di resistenza ai corticosteroidi tipica di alcuni soggetti asmatici. Sulla base di tali considerazioni è stato ipotizzato un ruolo degli agenti antiossidanti nel

trattamento dell'asma steroideo-resistente [67]. Tra gli agenti antiossidanti la curcumina, polifenolo assunto con i cibi, si è dimostrata in grado di riattivare la funzione dell'istone deacetilasi nei monociti migliorando così la risposta al trattamento con gli steroidi [68]. Inoltre inibisce la formazione dei mediatori dell'infiammazione come i leucotrieni, inibendo l'attività della fosfolipasi citosolica (cPLA2), diminuendo l'espressione della ciclossigenasi (COX-2) e della lipossigenasi (5-LOX) [69]. In un modello animale è stato dimostrato che la curcumina porta ad una diminuzione del reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree, della broncoreattività e dell'attività dell'IFN- γ , inibizione dell'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS) e quindi una riduzione dei livelli di ossido nitrico esalati [70]. Anche il resveratrolo, polifenolo riscontrato in concentrazioni particolarmente elevate nella buccia dell'uva rossa, è un potente agente antiossidante. Assieme con la quercetina, molecola a lui correlata, esercita il proprio effetto con un meccanismo sovrapponibile a quello della curcumina, in particolare inibendo il rilascio di IL-8 e di GM-CSF con un'efficacia che nel modello animale è paragonabile a quella dei cortisonici [71-72]; tali risultati devono essere ovviamente confermati nell'uomo.

Nell'uomo è stato comunque osservato che la genisteina, potente isoflavonoide della soia e inibitore della tirosin-chinasi, alla dose di 250 mg/1000 kcal/die è in grado di diminuire di circa il 30% la sintesi dei leucotrieni negli eosinofili ($p = 0,02$), di provocare diminuzioni del FeNO di circa il 20% ($p = 0,03$) [73] con il miglioramento della funzionalità polmonare [74]. Oltre agli antiossidanti, l'acido folico influenza direttamente la propensione delle modificazioni epigenetiche del DNA. In qualità di donatore di gruppi metile, è in grado di modificare l'espressione dei geni dell'infiammazione. Infatti, è stato dimostrato che elevati livelli di folati si associano ad una riduzione di circa il 30% della probabilità di avere livelli di IgE > 100 kU/L e atopia (rispettivamente RR = 0,70 e RR = 0,69), e una riduzione del 40% delle probabilità di sviluppare respiro sibilante (RR = 0,60) [75]. L'inibizione dell'espressione di alcuni geni è da ascrivere ad un meccanismo di silenziamento epigenetico, che avviene grazie alla metilazione del DNA [76]. In pazienti asmatici, molti dei geni coinvolti nella sintesi delle IgE e nel rimodellamento delle vie aeree non sono stati silenziati durante la tarda gravidanza o nelle prime epoche di vita. Ciò consente che,

segnali anomali tra l'epitelio delle vie aeree, in comunicazione con l'ambiente esterno, e i miofibroblasti e le cellule dendritiche sottostanti, riattivino l'unità trofica epitelio-mesenchimale, responsabile dello sviluppo polmonare fetale e quindi del rimodellamento delle vie aeree. Questo concetto è in linea con quello della programmazione in utero delle malattie croniche di Barker [77].

Infine non va dimenticato il possibile ruolo del magnesio e dello zinco. Il magnesio ha sia un effetto antinfiammatorio, in quanto stabilizza i linfociti T e impedisce la degranolazione dei mastociti, che broncodilatatore, perché diminuisce la concentrazione di calcio intracellulare permettendo così il rilasciamento delle cellule della muscolatura liscia bronchiale. Pertanto può essere impiegato come terapia coadiuvante anche nei pazienti in età pediatrica che non rispondono al trattamento convenzionale nelle esacerbazioni acute severe [78]. Infatti provoca una riduzione della reattività bronchiale e contribuisce a migliorare il controllo della sintomatologia permettendo una riduzione della dose dei farmaci di fondo [79]. Tuttavia saranno necessari altri studi che stabiliscano il ruolo effettivo del magnesio nella popolazione pediatrica, il dosaggio ottimale e la via più efficace per la somministrazione [79].

Infine è stato dimostrato che lo zinco esercita numerosi effetti. È in grado di controllare lo stato infiammatorio attraverso l'inibizione dell'attivazione di NF- κ B, coinvolto nell'espressione di numerosi geni proinfiammatori [80], del rilascio di mediatori preformati da mastociti, eosinofili e basofili [81], della produzione di leucotrieni e dei rispettivi recettori [82]; inoltre riduce l'infiammazione eosinofila [83], la severità degli attacchi asmatici [84] e il danno ossidativo nelle vie aeree [85]. Infatti è stato documentato che i bambini con

respiro sibilante ricorrente hanno livelli di zinco inferiori rispetto ai soggetti sani di controllo, suggerendo così che il livello di zinco può influenzare il rischio di respiro sibilante fin dalla prima infanzia [86]. Inoltre ha anche proprietà antiossidanti [87-88] in quanto è uno dei maggiori componenti dell'enzima Cu-Zn-superossido-dismutasi che si trova nel citoplasma delle cellule delle vie aeree e delle cellule alveolari [89]. Infine agisce sul sistema immunitario con potenziale diminuzione dell'incidenza di infezioni delle vie aeree [90] e della reazione infiammatoria ad esse connessa [91]. Pur non essendo documentato un rapporto di causa ed effetto tra i due fenomeni vi sono i presupposti biologici per suggerire l'avviamento di studi che valutino se la supplementazione di zinco possa essere uno strumento semplice ed economico per ridurre il rischio di respiro sibilante persistente nel bambino [92-93].

Conclusioni

Affrontare un caso di "asma difficile" è un compito che richiede un'attenta e scrupolosa valutazione del paziente. Tuttavia rimane difficile riuscire a distinguere i veri casi di asma resistente alla terapia da asma difficile da mettere sotto controllo per motivi legati all'adesione al regime terapeutico e alla presenza di comorbidità nel singolo individuo. A tale proposito il medico ha a disposizione vari strumenti il cui utilizzo deve essere il più possibile integrato. In questo modo, solo in casi selezionati si rende necessario ricorrere a trattamenti più costosi ed impegnativi. Infine, in relazione al ruolo dello stress ossidativo nell'asma e ai risultati positivi ottenuti con sostanze antiossidanti su modelli animali, si ritiene auspicabile l'esecuzione di *trial* clinici con tali sostanze anche nell'uomo.

Bibliografia

1. British Thoracic Society, British Paediatric Society, Research Unit of Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *The British Guidelines on Asthma Management: 1995 Review and Position Statement*. Thorax 1997; 52: S1-S21.
2. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. *Systematic assesement of difficult-to-treat asthma*. Eur Respir J 2003; 22: 478-483.
3. Bracken M. *Results of nurse-led home visits for children with difficult asthma*. Thorax 2007; 62 (Suppl 111): A21.
4. Rand CS, Wise RA. *Measuring adherence to asthma medication regimens*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: S69-S76.
5. Bender B, Milgrom H, Rand C. *Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem?* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 177-185.
6. Diette GB, Wu AW, Skinner EA, et al. *Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled betaagonists and underuse of inhaled corticosteroids*. Arch Intern Med 1999; 159: 2697-2704.
7. Legorreta AP, Christian-Herman J, O'Connor RD, et al. *Compliance with national asthma management guidelines and specialty care: a health maintenance organization experience*. Arch Intern Med 1998; 158: 457-464.
8. Apter AJ, Boston RC, George M, et al. *Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: it's not just black and white*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1219-1226.
9. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. *Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 325-331.
10. Laforest L, El Hasnoui A, Pribil C, et al. *Asthma patients' perception of their ability to influence disease control and management*. Ann All Asthma Immunol 2009; 102: 378-384.
11. Wilson NM. *Virus infections, wheeze and asthma*. Paediatr Respir Rev 2003; 4: 184-192.
12. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. *Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing*. N Engl J Med 2009; 360: 329-338.
13. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. *The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity*. J Pediatr 2000; 137: 762-768.
14. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. *Preemptive use of high-dose fluticasone or virus-induced wheezing in young children*. N Engl J Med 2009; 360: 339-353.
15. Bush A. *Practice Imperfect - Treatment or wheezing in preschoolers*. N Engl J Med 2009; 360: 409-410.
16. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. *Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids*. N Engl J Med 2010; 362: 975-985.
17. von Mutius E, Drazen JM. *Choosing asthma step-up care*. N Engl J Med 2010; 362: 1042-1043.
18. Sellart-Altisent M, Torres Rodriguez JM, Gomez de Ana S, et al. *Nasal fungal microbiota in allergic and healthy subjects*. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 125-130.
19. Lass-Flörl C, Salzer GM, Schimid T, et al. *Pulmonary Aspergillus colonization in humans and its impact on management of critically ill patients*. Br J Haematol 1999; 104: 745-747.
20. Gore RB. *The utility of antifungal agents for asthma*. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 36-41.
21. Ward GW Jr, Woodfolk JA, Hayden ML, et al. *Treatment of late-onset asthma with fluconazole*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 541-546.
22. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, et al. *Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 11-18.
23. Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K, et al. *Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itaconazole therapy*. Pediatrics 2010; 125: e1255-e1258.

- 24.** Gore RB. *The utility of antifungal agents for asthma.* *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 36-41.
- 25.** Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands.* *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
- 26.** Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, et al. *Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium.* *Am J Physiol* 1996; 271: L392-L399.
- 27.** Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes Type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase.* *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 93-97.
- 28.** Edelson JD, Chan S, Jassal D, et al. *Vitamin D stimulates DNA synthesis in alveolar type - II cells.* *Biochim Biophys Acta* 1994; 1221: 159-166.
- 29.** Adorini L, Penna G. *Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists.* *Hum Immunol* 2009; 70: 345-352.
- 30.** Litonjua AA, Weiss ST. *Is vitamin D deficit to blame for the asthma epidemic?* *J All Clin Immunol* 2007; 120: 1031-1035.
- 31.** Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Vitamin D, respiratory infections and asthma.* *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 81-87.
- 32.** Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. *Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age.* *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-795.
- 33.** Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. *Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing.* *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853-859.
- 34.** Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. *Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-years-old children.* *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 875-882.
- 35.** Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. *Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants.* *Eur Respir J* 2010; 35: 1228-1234.
- 36.** Hypponen E, Sovio U, Wjst M, et al. *Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966.* *Ann NY Acad Sci* 2004; 1037: 84-95.
- 37.** Milner JD, Stein DM, McCarter R, et al. *Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma.* *Pediatrics* 2004; 114: 27-32.
- 38.** Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. *Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcome.* *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
- 39.** Black PN, Scragg R. *Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey.* *Chest* 2005; 128: 3792-3798.
- 40.** Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-771.
- 41.** Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian Children.* *J Pediatr* 2011; 158: 437-441.
- 42.** Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. *Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 967-973.
- 43.** Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. *Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1057-1065.
- 44.** Karlic H, Varga F. *Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics.* *Clin Epigenet* 2011; 2: 55-61.
- 45.** Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. *Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodeling in children with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2011; Sept 15 [e-pub ahead of print].
- 46.** Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. *Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis.* *Allergy* 2011; Sept 21 [E-pub ahead of print].
- 47.** Feik SA, Storey E. *Low-calcium/high phosphorus rickets in rats. I. Mast cell changes.* *Pathology* 1979; 11: 641-652.

- 48.** Baroni E, Biffi M, Benigni F, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 250-262.
- 49.** Toyota N, Sakai H, Takahashi H, et al. Inhibitory effect of alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on mast cell proliferation and A23187-induced histamine release, also accompanied by a decreased c-kit receptor. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 709-715.
- 50.** Andreson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 37-42.
- 51.** Benigni F, Baroni E, Zecevic M, et al. Oral treatment with a vitamin D₃ analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis. *BJU Int* 2006; 97: 617-624.
- 52.** Kang MJ, Lee SY, Kim HB, et al. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 551-558.
- 53.** Wong MS, Delansorne R, Man RY, et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H289-H296.
- 54.** Handsdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008; 181: 7090-7099.
- 55.** Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. 1 alpha,25-dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* 2007; 29: 161-168.
- 56.** Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* 2011; 158: 437-441.
- 57.** Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 699-704.
- 58.** Xystrakis E, Ksusmakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2009; 116: 146-155.
- 59.** Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology* 2007; 12: 486-494.
- 60.** Damera G, Fogle HW, Lim P. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1429-1441.
- 61.** Clifford RL, Knox AJ. Vitamin D - a new treatment for airway remodeling in asthma? *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1426-1428.
- 62.** Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and non enzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 78-85.
- 63.** Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, et al. Airway glutathione homeostasis is altered with severe asthma: evidence for antioxidant stress. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 146-152.
- 64.** Islam T, Berhane K, McConnell R, et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax* 2009; 64: 197-202.
- 65.** Henderson Wr Jr, Chi EY, Teo JL, et al. A small molecule inhibitor of redox-regulated NF-kappa B and activator protein-1 transcription block allergic airway inflammation in a mouse asthma model. *J Immunol* 2002; 169: 5294-5299.
- 66.** Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 392-396.
- 67.** Barnes PJ. Histone deacetylase 2 and airway disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 235-243.
- 68.** Meja KK, Rajendrasozhan S, Adenuga D, et al. Curcumin restores corticosteroids function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDCA2. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 39: 312-323.
- 69.** Hong J, Bose M, Ju J, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1671-1679.

- 70.** Moon DO, Kim MO, Lee HJ, et al. *Curcumin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by regulating nitric oxide*. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 275-279.
- 71.** Lee M, Kim S, Kwon OK, et al. *Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma*. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 418-424.
- 72.** Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. *Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanism*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L774-L783.
- 73.** Kalhan R, Smith LJ, Nlend MC, et al. *A mechanism of benefit of soy genistein in asthma: inhibition of eosinophil p38-dependent leukotriene synthesis*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 103-112.
- 74.** Smith LJ, Holbrook JT, Wise R, et al. *Dietary intake of soy genistein is associated with lung function in patients with asthma*. *J Asthma* 2004; 41: 833-843.
- 75.** Matsui EC, Matsui W. *Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1253-1259.
- 76.** Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, et al. *Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease?* *Pediatr Res* 2007; 61: R68-R75.
- 77.** Bousquet J, Jacot W, Yssel H, et al. *Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma*. *Allergy* 2004; 59: 138-147.
- 78.** Bichara MD, Golman RD. *Magnesium for treatment of asthma in children*. *Can Fam Physician* 2009; 55: 887-889.
- 79.** Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, et al. *Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo controlled trial*. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 54-60.
- 80.** Jeon KI, Jeong JY, Jue DM. *Thiol-reactive metal compounds inhibit NF-kappa B activation by blocking I kappa B kinase*. *J Immunol* 2000; 164: 5981-5989.
- 81.** Marone G, Columbo M, De Paulis A, et al. *Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells*. *Agents actions* 1986; 18: 103-106.
- 82.** Wetterholm A, Macchia L, Haeggstrom JZ. *Zinc and other divalent cations inhibit purified leukotriene A4 hydrolase and leukotriene B4 biosynthesis in human polymorphonuclear leukocytes*. *Arch Biochem Biophys* 1994; 311: 263-271.
- 83.** Richter M, Bonneau R, Girard MA, et al. *Zinc status modulates bronchopulmonary eosinophil infiltration in a murine model of allergic inflammation*. *Chest* 2003; 123: 446S.
- 84.** el-Kholy MS, Gas Allah MA, el-Shimi S, et al. *Zinc and copper status in children with bronchial asthma and atopic dermatitis*. *J Egypt Public Health Assoc* 1990; 65: 657-668.
- 85.** Truong-Tran AQ, Grosser D, Ruffin RE, et al. *Apoptosis in the normal and inflamed airway epithelium: role of zinc in epithelial protection and procaspase-3 regulation*. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1459-1468.
- 86.** Tahan F, Karakukcu C. *Zinc status in infantile wheezing*. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 630-634.
- 87.** Powell SR. *The antioxidant properties of zinc*. *J Nutr* 2000; 130: 1447-1457.
- 88.** McCormick CC, Menard MP, Cousins RJ. *Induction of hepatic metallothionein by feeding zinc to rats of depleted zinc status*. *Am J Physiol* 1981; 240: 414-421.
- 89.** Kinnula VL, Crapo JD. *Superoxide dismutase in the lung and human lung disease*. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 1600-1619.
- 90.** Prasad AS. *Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 646-652.
- 91.** Ferencik M, Ebringer L. *Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system*. *Folia Microbiol* 2003; 48: 417-426.
- 92.** Richter M, Bonneau R, Girard MA, et al. *Zinc status modulates bronchopulmonary eosinophil infiltration in a murine model of allergic inflammation*. *Chest* 2003; 123: 446S.
- 93.** Kadrabová J, Mad'aric A, Podivinsky F, et al. *Plasma zinc, copper and copper/zinc ratio in intrinsic asthma*. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 50-53.

Silvia Caimmi¹, Davide Caimmi², Alberto Chiara¹, Gian Luigi Marseglia²

¹ Unità Pediatrica, Ospedale Maggiore di Crema, Crema (CR); ² Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia

Proprietà terapeutiche dell'omalizumab

Therapeutic propriety of omalizumab

Parole chiave: omalizumab, anti-IgE, asma, rinite allergica, allergia alimentare

Keywords: omalizumab, anti-IgE, asthma, allergic rhinitis, food allergy

Riassunto. L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE recentemente approvato per il trattamento dell'asma allergico grave. Esso inibisce le risposte allergiche legandosi alle IgE sieriche, impedendo così alle stesse l'interazione con i recettori cellulari per le immunoglobuline E. Vi è evidenza scientifica che omalizumab inibisca molteplici meccanismi della cascata infiammatoria allergica. Gli effetti clinici di omalizumab comprendono miglioramenti nei sintomi respiratori e della qualità della vita, di pari passo con una riduzione delle esacerbazioni asmatiche, visite al pronto soccorso e l'uso di corticosteroidi sistemici e di broncodilatatori. Omalizumab è relativamente ben tollerato e solo raramente provoca reazioni anafilattiche e altre reazioni avverse. Pertanto, questo farmaco rappresenta una valida alternativa come terapia aggiuntiva per i pazienti con asma allergico grave persistente inadeguatamente controllata da alte dosi di trattamenti standard per via inalatoria. Sono in corso numerosi studi sull'uso non convenzionale di omalizumab.

Accettato per la pubblicazione il 24 novembre 2011.

Corrispondenza: Silvia Caimmi, Unità Pediatrica, Ospedale Maggiore di Crema, 26013 Crema (CR);
e-mail: sissi_del_78@hotmail.com

Introduzione

Se da una parte i processi infiammatori immunoglobuline E (IgE)-dipendenti implicati nell'asma sono stati identificati, dall'altra non sempre gli approcci terapeutici con steroidi inalatori, β_2 a lunga durata d'azione, antileucotrieni, sono stati sufficienti a trattare il paziente pediatrico affetto da asma severo. Pertanto gli studi si sono rivolti nella produzione di un anticorpo anti-IgE in grado di bloccare il fenomeno a cascata implicato nelle esacerbazioni dell'asma allergico [1], in modo tale da diminuire il ricorso di farmaci steroidei sistemici, le crisi di asma, i giorni di scuola persi e migliorare la qualità di vita dei piccoli pazienti affetti da tale patologia cronica.

Caratteristiche dell'omalizumab

L'anticorpo anti-IgE monoclonale omalizumab è un anticorpo di tipo immunoglobuline G (IgG) umanizzato, con il solo 5% di residui di origine murina,

in modo da minimizzare il rischio di sviluppare una risposta immune diretta contro le proteine del *non self*. Selettivamente si fissa sul terzo dominio costante della catena pesante Ce3 dell'IgE. In particolare una molecola IgE possiede due siti antigenici per l'omalizumab, per cui su ogni IgE si fissano due molecole di farmaco contemporaneamente. Le anti-IgE iniettate formano con le IgE libere circolanti dei complessi di piccola taglia che sono eliminati nelle vie urinarie. Le IgE così complessate non si riescono a fissare sulle cellule infiammatorie (mastociti e basofili, soprattutto). L'affinità di anti-IgE per le IgE è di circa 10^{-10} M, che è paragonabile a quella tra il recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI) e le IgE [2-3]. Omalizumab porta ad una diminuzione reversibile dell'84-99% delle IgE sieriche non legate entro un'ora circa dall'iniezione, con bassi livelli della durata di 4-6 settimane dopo un

singolo trattamento [4-5]. Questo è estremamente significativo, in quanto l'espressione del recettore FcεRI è direttamente influenzata dai livelli di IgE; il farmaco è quindi in grado di determinare una diminuzione dell'espressione (*down-regulation*) di tale recettore sulla superficie dei basofili, cellule dendritiche (tipi 1 e 2) e mastociti della pelle (ad un ritmo più lento) [6-9]. Così le cellule dendritiche diminuiscono la normale presentazione degli antigeni alle cellule T, facilitata, invece, normalmente dalla presenza di IgE. L'uso di omalizumab provocherà anche una progressiva dissociazione di IgE dai basofili, che si estende per 3-4 settimane [10]. Come l'FcεRI si libera dalle superfici dei mastociti e dei basofili, viene fagocitato e degradato [2]. Questi eventi richiedono successivamente una quantità di antigene molto più alta per innescare una reazione atopica [9, 11], da qui il minor numero di esacerbazioni allergiche a contatto dell'allergene in causa.

A livello serico, quindi, si ha una diminuzione delle IgE libere, ma dopo qualche settimana dalla sospensione della terapia il tasso di IgE libere torna ai livelli basali, per tale motivo il trattamento viene eseguito ogni 2-4 settimane a seconda del peso del soggetto e del valore di IgE totali iniziali. Quando viene iniettato, solitamente a livello sottocutaneo, il farmaco presenta una bioattività del 62% e un picco serico di concentrazione intorno al 7°-8° giorno, con un'emivita di 19-22 giorni [12].

Il gruppo di Holgate e collaboratori a Southampton ha condotto uno dei primi studi su questo trattamento, considerando gli effetti che ne derivano sull'infiammazione allergica delle vie aeree in un gruppo di soggetti adulti affetti da asma leggero e moderato e sensibilizzati a un pneumoallergene, rispetto a un gruppo placebo. È emersa nei soggetti trattati una diminuzione degli eosinofili nelle secrezioni bronchiali, nell'epitelio e nella sottomucosa bronchiale; una diminuzione del numero delle cellule epiteliali e sottomucose bronchiali IgE positive e le cellule marcate da IL-4; diminuzione dei linfociti CD3, CD4 e CD8 e dei linfociti B. Il livello di IgE libere è sceso al di sotto di 21 UL/mL e non si sono formati anticorpi anti-omalizumab. Si ha anche una diminuzione degli FcεRI a livello dei basofili circolanti, quelli presenti a livello della sottomucosa bronchiale, quindi mastociti, cellule di Langherans, monociti e cellule dendritiche.

Questi dati immunologici permettono di spiegare il motivo per cui l'anti-IgE inibisce la fase precoce e la fase tardiva della reazione allergica IgE dipendente e

perché l'anti-IgE è un trattamento anti-infiammatorio, in grado di agire a tutti i livelli dell'apparato respiratorio, con effetti su rinite e asma.

Indicazioni delle anti-IgE

È noto che l'attitudine a sviluppare una risposta IgE nei confronti degli allergeni ambientali gioca un ruolo dominante nelle caratteristiche patologiche e manifestazioni cliniche dell'asma allergico. Attualmente il farmaco è indicato nell'asma persistente moderato-severo allergico a partire dai 6 anni di età, nei casi in cui gli altri trattamenti non hanno avuto successo terapeutico e a condizione che il soggetto sia affetto da allergia, documentata con test cutanei o serici.

È nel 2006 che le Linee Guida GINA (*Global Initiative for Asthma*) hanno aggiunto come trattamento dell'asma a livello dello *step 5* l'uso di anti-IgE. Il farmaco, prodotto per la prima volta nel 1997, è stato commercializzato in Australia nel 2002, l'anno successivo in USA e approvato dall'EMA (European Medicine Agency) e immesso sul mercato europeo nel 2005, con indicazione di utilizzo a partire dai 12 anni di età. Più recentemente il farmaco si è dimostrato essere utile e quindi approvato a partire dai 6 anni di vita [13]. La posologia e la frequenza del trattamento dipendono dal peso del soggetto e dal valore serico delle IgE (tra 30 e 1.500 UL/mL) all'inizio del trattamento (*Tabelle 1-2*).

L'omalizumab nell'asma

Gli effetti clinici sull'asma sono stati ampiamente studiati sia in pazienti pediatrici che adulti. Lo studio di Milgrom che considerava 317 pazienti adulti sottoposti al farmaco per via endovenosa ha mostrato una riduzione dei sintomi di asma, della necessità di ricorrere a terapia steroidea orale e inalatoria e un miglioramento del PEF (Picco Espiratorio Forzato) mattutino rispetto al gruppo di controllo, che riceveva placebo. Quindi lo studio è stato rivolto a 2.037 pazienti pediatrici affetti da asma allergico moderato-severo e ha dimostrato ancora una diminuzione delle IgE libere, una diminuzione o una sospensione della terapia steroidea inalatoria e una diminuzione delle esacerbazioni [14].

L'efficacia dell'omalizumab in adulti, adolescenti e bambini affetti da asma moderato-severo è stato ulteriormente confermato da una recente metanalisi di otto studi controllati contro placebo, condotti

Tabella 1 Dosi di omalizumab da somministrare ogni quattro settimane.

Valori basali di IgE (UL/mL)	Peso corporeo									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

Tabella 2 Dosi di omalizumab da somministrare ogni due settimane.

Valori basali di IgE (UL/mL)	Peso corporeo									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
>100-200									225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400						225	300	300	450	525
>400-500			225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600	
>600-700		225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	450	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

su circa 3.000 soggetti e pubblicati tra il 2001 e il 2009 [15]. Tale *review* sistematica ha considerato come parametri di successo terapeutico primario la riduzione dell'uso di steroide inalatorio e delle esacerbazioni di asma; come secondario, invece, la funzionalità polmonare, l'uso di altri farmaci, i sintomi dell'asma e la qualità della vita. Inoltre, Busse e collaboratori hanno recentemente dimostrato che in 419 bambini, adolescenti e giovani adulti che vivono in città, affetti da asma allergico persistente, moderata-grave, l'aggiunta di omalizumab alla terapia di base per 60 settimane ha permesso un miglioramento ulteriore del controllo dell'asma con riduzione delle riacutizzazioni nei picchi stagionali e riduzione della necessità di corticosteroidi

inalatorio. La novità di questo studio sta nel dimostrare i benefici del trattamento non solo nel periodo primaverile, dove gli allergeni sono la causa principale di esacerbazione, ma anche nel periodo invernale, dove i soggetti trattati con il farmaco, presentavano una riduzione delle esacerbazioni causate dal rinovirus e anche una riduzione delle infezioni di tale virus, rispetto al gruppo placebo. La replica del rinovirus umano è aumentata in epitelio danneggiato, per cui gli Autori ipotizzano che l'infiammazione allergica serve a rafforzare la crescita virale, portando a maggiori infezioni respiratorie gravi e aumentando così la probabilità di esacerbazioni. Infine, gli Autori aggiungono che è possibile che meccanismi IgE-dipendenti interferiscono con

le risposte antivirali per malattie virali più gravi e prolungate, dimostrando in tal modo una relazione tra virus, allergia e IgE [16].

Rimodellamento delle vie aeree

Anche se l'omalizumab è molto efficace nel ridurre l'infiammazione bronchiale allergico, i suoi potenziali effetti sul rimodellamento delle vie aeree, che è una caratteristica fondamentale di asma grave, non sono ancora ben chiarite [17]. Tuttavia, è da notare che i recettori ad alta affinità per le IgE si esprimono anche sulla superficie delle cellule delle vie aeree strutturali, come le cellule epiteliali bronchiali. Questi ultimi sono infatti coinvolti attivamente nella produzione di fattori di crescita un ruolo centrale nel rimodellamento delle vie aeree dei pazienti con asma [18], in particolare quelli con i fenotipi di malattia più grave. Pertanto, omalizumab potrebbe interferire con l'attività di sintesi dell'epitelio bronchiale, che contribuisce notevolmente al processo di rimodellamento delle vie aeree. A questo proposito, è stato riferito che omalizumab è stato in grado di diminuire sensibilmente la produzione di fattore di crescita da parte di cellule epiteliali bronchiali coltivate in un terreno con siero di soggetto atopico sensibilizzato agli acari della polvere ed esposto alle azioni stimolatorie di interleuchina-1 β . L'omalizumab [19] potrebbe quindi inibire gli effetti fibrotici esercitati dal fattore di crescita β nelle vie aeree di soggetti asmatici attraverso questo meccanismo. Inoltre, è stato recentemente riportato che omalizumab può significativamente ridurre la concentrazione di endotelina-1 nel respiro esalato condensato di pazienti con grave asma allergico persistente [20]. L'endotelina-1 è un mediatore peptide prodotto da cellule endoteliali vascolari, cellule epiteliali bronchiali e mastociti ed è attivamente coinvolto nella patogenesi dei cambiamenti strutturali delle vie aeree, come la fibrosi sottoepiteliale e la proliferazione delle cellule muscolari lisce bronchiali. D'altra parte, in modelli sperimentali murini di asma allergica, l'omalizumab è stato indicato per ridurre lo spessore della parete delle vie aeree, la metaplasia delle ghiandole mucose e la fibrosi sottoepiteliale. Sulla base di questi risultati, uno studio in corso (ESPLORA) sta indagando se omalizumab può essere efficace nel prevenire i cambiamenti strutturali delle vie aeree nei pazienti asmatici.

Durata del trattamento

Una delle questioni più importanti legate alla terapia con omalizumab si riferisce alla sua durata, cioè per quanto tempo questo trattamento vada prolungato. Dato il meccanismo d'azione di omalizumab, un tentativo di risposta potrebbe essere "per sempre", come abbiamo già sottolineato in precedenza, per eliminazione dei complessi che si formano in circa tre settimane.

La pratica medica suggerisce anche che, se il trattamento con omalizumab viene interrotto per qualsiasi ragione, in pochi mesi si sopraggiunge a sintomi asmatici e a nuove esacerbazioni. Tuttavia, è stato dimostrato che sei anni di trattamento con omalizumab inducono un miglioramento durevole dei sintomi dell'asma e della funzionalità polmonare, per periodi di 12-14 mesi dopo la sospensione [21]. Questo controllo dell'asma va di pari passo con una *down-regulation* dell'attività dei basofili, ancora rilevabile un anno dopo l'interruzione della somministrazione di omalizumab. Da qui l'ipotesi che la terapia anti-IgE possa indurre remissione a lungo termine dello stato allergico, probabilmente inibendo la produzione di IgE e riducendo le cellule memoria B, indirizzate verso la produzione di IgE [22]. Sono necessari e in corso ulteriori studi per definire meglio la durata del trattamento.

Effetti avversi e sicurezza

Un gruppo di lavoro canadese aveva segnalato un aumento dei casi di cancro, in particolare dei tumori solidi associati all'utilizzo di omalizumab, in seguito tale ipotesi è stata contraddetta da oncologi che hanno studiato in cieco le cartelle degli stessi pazienti e hanno sostenuto la non correlazione del cancro al trattamento con omalizumab [23]; gli eventi avversi più frequenti sono le reazioni locali al sito di iniezione (calore, eritema, gonfiore, lividi, e occasionali eruzioni tipo orticaria). Altri effetti avversi relativamente frequenti sono cefalea, stanchezza e nausea. *Trial* clinici di fase III hanno dimostrato che le frequenze di eventi avversi sono risultati simili tra i gruppi trattati rispetto al gruppo placebo e che la maggior parte degli effetti collaterali indesiderati sono stati di breve durata e di severità lieve-moderata [23].

Omalizumab e anafilassi

Anche se l'omalizumab è considerato un anticorpo non in grado di montare una risposta anafilattica, reazioni di questo tipo sono state sporadicamente

segnalate. In effetti, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità IgE- o IgG-mediate contro la piccola porzione murina della molecola o contro gli eccipienti (saccarosio, L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20) presenti nei preparati [24].

Nel 2007 l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) ha condotto una *task force* per rivedere i dati su anafilassi e reazioni anafilattoidi riportate da studi di fase 3 degli studi clinici e di sorveglianza post-marketing dell'omalizumab. Su 39.510 pazienti trattati con omalizumab tra il 1° giugno 2003 e 31 dicembre 2005, si è evidenziato un tasso di anafilassi di 0,09% [24].

Tali episodi sono stati caratterizzati da sintomi asmatici, orticaria, edema della lingua, prurito oculare, lacrimazione acquosa, e sensazione soggettiva di edema della glottide. Tutti i pazienti hanno risposto al trattamento con adrenalina e non ci sono stati morti o insufficienza respiratoria che richiedesse l'intubazione.

Considerando la tempistica degli eventi di anafilassi gli studiosi hanno concluso di tenere in osservazione in paziente per un periodo di due ore per le prime tre iniezioni e di 30 minuti per le dosi seguenti.

Omalizumab e parassiti

Un altro problema che ci si è posti è relativo all'aumento delle infezioni parassitarie, dato il ruolo svolto dalle IgE come difesa immunitaria contro tali infestazione. Tuttavia, le teorie evolutive suggeriscono che sebbene l'IgE sia molto importante nel proteggere gli animali e persino gli esseri umani che vivono in habitat primitivi, questi anticorpi sembrano essere diventati non essenziali in molte regioni del mondo caratterizzate da ambienti relativamente puliti. D'altra parte, secondo i risultati di uno studio condotto in soggetti allergici residenti in aree urbane povere del Brasile e ad alto rischio di infezioni da elminti, omalizumab sembra essere efficace e sicuro, anche se il suo uso è stato associato ad un rischio leggermente aumentato di infezioni parassitarie [25].

Omalizumab e cancro

Una delle principali preoccupazioni nasce dal piccolo aumento del numero di tumori maligni, compresi i tumori della mammella, della prostata e della ghiandola parotide, così come un caso di linfoma rilevato in studi iniziali di omalizumab pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo [26].

Tuttavia, un recente lavoro di Rodrigo e collaboratori ha dimostrato che non c'è nessuna differenza di incidenza di cancro in pazienti pediatrici e adulti sottoposti a terapia con omalizumab e la popolazione generale [15].

Omalizumab e sindrome di Churg-Strauss

Sono stati riportati alcuni casi sporadici di sindrome di Churg-Strauss correlate al trattamento. In precedenza sono state riportate delle simili osservazioni riguardanti l'uso di antagonisti del recettore dei leucotrieni [27]: non è ancora chiaro se questi farmaci, compreso omalizumab, possono causare la sindrome di Churg-Strauss, o semplicemente smascherare preesistente malattia latente perché facilitano la diminuzione dell'uso di corticosteroidi. Ulteriori studi di farmacovigilanza sono ovviamente necessari per accertare se lo sviluppo della sindrome di Churg-Strauss può essere indotta da omalizumab. Va posta attenzione quando si considera l'uso di omalizumab in pazienti affetti da questa vasculite.

Più recentemente, alcune preoccupazioni sono state sollevate dalla US Food and Drug Administration circa la potenziale insorgenza di effetti collaterali cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti trattati con omalizumab, rispetto al gruppo placebo (28), per tale motivo è in corso lo studio EXCELS (*Evaluating Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma*) che valuta a lungo termine il profilo di sicurezza di omalizumab nei pazienti seguiti per cinque anni.

Omalizumab e gravidanza

Studi preliminari su di un piccolo numero di donne che hanno ricevuto omalizumab durante la gravidanza non hanno rilevato alcuna differenza significativa rispetto al gruppo di controllo in termini di normale sviluppo del feto e circa il tasso di abortività spontanea [29].

Costo del farmaco

Un altro problema legato all'uso di questo farmaco è il suo costo elevato. Tuttavia, se il trattamento con omalizumab è limitato a pazienti selezionati affetti da asma allergico grave persistente e incontrollato, che rispondono entro 16 settimane dall'inizio della terapia con un marcato miglioramento nel controllo della malattia, questa terapia potrebbe avere dei benefici, superiori ai costi effettivi [30].

Uso non convenzionale dell'omalizumab

Al di là dell'indicazione convenzionale, la modalità d'azione suggerisce che l'omalizumab non è solo un farmaco antiasmatico, ma anche una promettente opzione terapeutica per diverse condizioni allergiche, tra cui rinite allergica, allergie alimentari, orticaria, aspergilloso broncopolmonare allergica, ipersensibilità degli insetti [31] e la dermatite atopica. Tuttavia, dati in doppio cieco di studi clinici controllati versus placebo, sono disponibili solo per la rinite allergica con asma bronchiale da moderato a grave [32].

Nella rinite

L'omalizumab è stato valutato nei pazienti aventi una rinite allergica: gli studi hanno mostrato un'efficacia che dipende dal grado di riduzione del tasso di IgE dopo il trattamento.

Vignola [33] ha studiato l'efficacia e la tolleranza dell'omalizumab in uno studio multicentrico prospettico randomizzato in doppio cieco contro placebo, lo studio SOLAR (*Study of Omalizumab in comorbid Asthma and Rhinitis*). Sono stati randomizzati 405 pazienti adulti e pediatrici con asma allergico e rinite allergica persistente moderata-severa con allergia ad allergeni domestici e in più della metà con allergia stagionale. Il trattamento è stato ben tollerato e si è rilevato avere un effetto benefico sulle due patologie, con riduzione delle esacerbazioni d'asma e miglioramento degli score della qualità di vita, valutata tramite il questionario *Asthma Quality-of-Life* e *Rhinitis Quality-of-Life*. Questi risultati sono molto interessanti a causa della frequente associazione tra asma e rinite, due malattie allergiche legate da connessioni patogeniche reciproche.

Lo studio pediatrico di Rolinck-Werninghaus C e collaboratori [34] si è interessato al trattamento della rinocongiuntivite allergica trattata con Immunoterapia Specifica (ITS) sottocutanea per pollini di graminacee e di betulla e/o con omalizumab. Tale studio randomizzato in doppio cieco contro placebo aveva per scopo quello di paragonare tre modalità terapeutiche: solo ITS, solo omalizumab e un trattamento combinato omalizumab + ITS. Quest'ultimo si è dimostrato essere superiore a ciascuno dei due trattamenti considerati singolarmente. Tali risultati sono stati confermati da altri studi.

Tutt'oggi l'omalizumab non ha alcuna indicazione nel trattamento della rinite allergica.

Nell'allergia alimentare

Se l'allergia alimentare è una reazione avversa immunologicamente mediata nei confronti degli alimenti, i disordini che la scatenano sono diversi e includono l'anafilassi Ig-E mediata, la sindrome enterocolitica indotta da proteine e disordini gastrointestinali eosinofili indotti dagli alimenti. Il trattamento con omalizumab si è dimostrato efficace nel primo e nel terzo meccanismo precedentemente elencato.

L'anti-IgE diminuisce le tappe precoci e tardive della reazione allergica e la somministrazione comporta la diminuzione della sensibilità all'allergene studiato, se si sottopone il paziente a un test di provocazione orale.

Uno studio condotto con un altro anticorpo monoclonale anti-IgE (TNX-901) ha riportato un aumento della soglia di sensibilità per gli allergeni ingeriti, cioè un potenziale effetto protettivo contro le gravi reazioni avverse derivanti da ingestione involontaria [35].

Lo studio di fase 2 di Sampson, in doppio cieco contro placebo [36], ha dimostrato che in soggetti allergici all'arachide l'omalizumab è efficace nel ridurre il rischio di reazione allergica indotta dall'alimento, paragonando la quantità di arachide tollerata prima e dopo il trattamento e fissa a 0,016 mg/kg/IgE la dose di farmaco che previene le reazioni allergiche (stessa dose usata per il trattamento dell'asma).

In uno studio pilota, Nadeau e collaboratori [37] hanno trattato dei bambini affetti da allergia al latte vaccino con omalizumab e terapia desensibilizzante orale insieme, con l'intenzione di migliorare la sicurezza e l'efficacia. Nove di dieci piccoli pazienti hanno raggiunto la dose massima. L'omalizumab è stato fermato alla sedicesima settimana e a 24 settimane è stato effettuato un *challenge* con latte: i nove soggetti che avevano raggiunto 2.000 mg in precedenza hanno tollerato un equivalente di 220 mL di latte o più.

Il trattamento può essere quindi un utile ausilio alla terapia desensibilizzante, tale da poter far raggiungere la tolleranza in quei pazienti che presentano un'allergia alimentare severa, con una conseguente bassa qualità di vita.

Le malattie gastrointestinali associate a eosinofili e in particolare le esofagiti da eosinofili sono un gruppo sempre più riconosciuto di disturbi clinici per i quali gli attuali approcci terapeutici sono inadeguati. I pazienti presentano aumento dei mastociti nelle

biopsie esofagee, inoltre è stata ipotizzato un ruolo per le IgE nella patogenesi. L'ingestione di fluticasone, l'attuale miglior trattamento, si è dimostrata efficace solo in circa la metà dei pazienti con queste affezioni. In recenti studi è stata dimostrata l'efficacia dell'omalizumab nel trattamento di questa patologia [38], determinando un calo del 35-45% della conta degli eosinofili nel sangue periferico e un calo del 60-70% degli eosinofili a livello antrale e duodenale, con significativa diminuzione dei sintomi. Infine l'omalizumab ha aumentato di 150 volte la concentrazione di allergeni alimentari necessaria per l'attivazione dei basofili. Allo stesso modo, le IgE legate ai basofili sono diminuite del 98% durante lo studio.

Nelle allergie cutanee

L'omalizumab è stato utilizzato con un esito positivo in diversi piccoli studi di orticaria. Nella pelle, l'omalizumab ha un'influenza predominante sulla risposta di fase tardiva, dovuta principalmente al più rapido disaccoppiamento delle IgE dai recettori CD23 a bassa affinità (direttamente coinvolto nella fase tardiva) rispetto al FcεRI ad alta affinità [39]. Molti studi hanno evidenziato l'effetto positivo di omalizumab sulla dermatite atopica, specialmente nei pazienti con livelli moderatamente elevati di IgE [40-42], ma uno studio ha documentato il fallimento di questo trattamento (i pazienti avevano livelli molto elevati di IgE) [43]. Nonostante questo, i livelli di IgE costituiscono un criterio di efficacia di omalizumab nei pazienti affetti da orticaria cronica, con un esito positivo osservato con livelli che vanno da basso a molto elevato [44]. Inoltre, altri studi hanno dimostrato un effetto positivo per alleviare i sintomi nei pazienti con allergia al lattice e nel trattamento di freddo indotta orticaria [45-46].

Nella fibrosi cistica

Uno studio belga del 2009 ha dimostrato che l'omalizumab può essere efficace non solo durante il decorso cronico dell'Aspergilliosi Bronco Polmonare

Acuta (ABPA) (come trattamento aggiuntivo), ma anche per il trattamento delle esacerbazioni acute della malattia, nella cornice particolare di fibrosi cistica [47].

Uno studio francese che ha preso in considerazione sette pazienti tra i 12 e i 17 anni affetti da fibrosi cistica e ABPA, ha dimostrato l'uso terapeutico dell'omalizumab nel ridurre l'uso di steroidi che aveva causato complicanze iatrogene in sei su sette pazienti [48].

Attualmente è in corso uno studio europeo dell'uso di omalizumab contro placebo in 14 pazienti affetti da fibrosi cistica, per valutare l'efficacia visto l'elevato costo del trattamento che deve essere prolungato per almeno 16 settimane [49].

Conclusioni

L'uso dell'omalizumab nella pratica medica rappresenta un progresso notevole nella gestione di asma allergico grave persistente. L'omalizumab permette di migliorare il controllo della malattia in molti pazienti atopici che, pur ricevendo già una terapia standard, persistono in sintomatologia respiratoria invalidante e in un'alta frequenza di esacerbazioni dell'asma.

L'efficacia dell'omalizumab nel ridurre l'infiammazione allergica delle vie aeree e le sue manifestazioni cliniche sono state dimostrate in numerosi studi anche sui pazienti pediatrici. Con l'eccezione di pochi effetti collaterali sporadicamente segnalati, il farmaco sembra essere sicuro. Inoltre, data l'ampia espressione dei recettori per le IgE che viene ridotta dal farmaco, sarà molto interessante da esplorare se la terapia anti-IgE possa eventualmente prevenire e/o attenuare lo sviluppo di rimodellamento delle vie aeree [50] e il progressivo declino funzionale, quindi probabilmente influenzare la storia naturale dell'asma grave.

Se da una parte, i clinici credono nella sicurezza del farmaco, dall'altra è necessario un monitoraggio continuo, in quanto il suo utilizzo nella pratica della vita reale continua a crescere e appartiene a una classe relativamente nuova di farmaci [51].

Bibliografia

1. Owen CE. *Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic*. Pharmacol Ther 2007; 113 (1): 121-133.
2. Chang TW. *The pharmacological basis of anti-IgE therapy*. Nat Biotechnol 2000; 18: 157-162.
3. Davis FM, Gossett LA, Pinkston KL, et al. *Can anti Ig-E used to treat allergy?* Springer Semin Immunopathol 1993; 15: 51-71.
4. Hendelsen L, Sorkness CA. *Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma*. Ann Pharmacother 2007; 41: 1397-1410.
5. Stock P, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, et al. *The role of anti-IgE therapy in combination with allergen specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. Bio Drugs 2007; 21: 403-410.
6. Morjaria JB, Gnanakumaran G, Babu KS. *Anti IgE in allergic asthma and rhinitis: an update*. Expert Opin Biol Ther 2007; 7: 1739-1747.
7. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. *Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils*. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 297-302.
8. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. *Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody*. J Immunol 1997; 158: 1438-1445.
9. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. *Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 527-530.
10. MacGlashan D Jr, Kenzie-White J, Chichester K, et al. *In vitro regulation of FcεRI alpha expression on human basophils by IgE antibody*. Blood 1998; 91: 1633-1643.
11. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, et al. *Down-regulation of human basophil IgE and FcεRI alpha surface densities and mediator release by anti IgE infusions is reversible in vitro and in vivo*. J Immunol 1999; 162: 5624-5630.
12. Hendeles L, Sorkness CA. *Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma*. Ann Pharmacother 2007; 41 (9): 1397-1410.
13. *European Public Assessment Report (Xolair)*. Disponibile su: <http://www.ema.europa.eu/human-docs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606en.pdf>. Ultimo accesso 18 aprile 2011.
14. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. *Anti IgE for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3) : CD003559.
15. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. *Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review*. Chest 2011; 139 (1): 28-35.
16. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. *Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children*. N Engl J Med 2011; 364 (11): 1005-1015.
17. Girodet PO, Ozier A, Bara I, et al. *Airway remodeling in asthma: new mechanisms and potential for pharmacological intervention*. Pharmacol Ther 2011; 130 (3): 325-337.
18. Murdoch JR, Lloyd CM. *Chronic inflammation in asthma*. Mutat Res 2010; 690 (1-2): 24-39.
19. Huang YC, Leyko B, Frier M. *Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95 (5): 443-451.
20. Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, et al. *Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma*. Respiration 2010; 80 (6): 534-542.
21. Nopp A, Johansson SGO, Ankerst J, et al. *CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment*. Allergy 2007; 62 (10): 1175-1181.
22. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. *Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases*. Adv Immunol 2007; 93: 63-119.
23. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, et al. *Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy*. Clin Exp Allergy 2005; 35: 408-416.

- 24.** Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold, I, et al. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120 (6): 1373-1377.
- 25.** Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. *Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infections.* Clin Exp Allergy 2007; 37 (2): 197-207.
- 26.** Miller CWT, Krishnaswamy N, Johnston C, et al. *Severe asthma and the omalizumab option.* Clin Mol Allergy 2008; 6: 4.
- 27.** McDanel DL, Muller BA. *The linkage between Churg-Strauss syndrome and leukotriene receptor antagonists: fact or fiction?* Ther Clin Risk Manag 2005; 1 (2): 125-140.
- 28.** US Food and Drug Administration. *Early communication about an ongoing safety review of omalizumab (marketed as Xolair).* 2009.
- 29.** Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. *Safety and tolerability of omalizumab.* Clin Exp Allergy 2009; 39 (6): 788-797.
- 30.** Price D. *The use of omalizumab in asthma.* Prim Care Respir J 2008; 17 (2): 62-72.
- 31.** Galera C, Soohun N, Zankar N, et al. *Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab.* J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19 (3): 225-229.
- 32.** Kopp MV. *Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy.* Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11 (2): 101-106.
- 33.** Vignola A. *Efficacy and tollerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR.* Allergy 2004; 59: 709-717.
- 34.** Rolick-Werninghaus C. *The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergenic children.* Allergy 2004; 59: 973-979.
- 35.** Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. *Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy.* N Engl J Med 2003; 348: 986-993.
- 36.** Sampson HA, Leung DY, Burks AWW, et al. *A phase II, randomized, double blind, parallel group, placebo controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127 (5): 1309-1310.
- 37.** Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. *Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1622-1624.
- 38.** Stone KD, Prussin C. *Immunomodulatory therapy of eosinophil-associated gastrointestinal diseases.* Clin Exp Allergy 2008; 38 (12): 1858-1865.
- 39.** Ong YE, Menzies-Gow A, Barkans J, et al. *Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 558-564.
- 40.** Forman SB, Garrett AB. *Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI.* Cutis 2007; 80: 38-40.
- 41.** Lane JE, Cheney JM, Lane TN, et al. *Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab.* J Am Acad Dermatol 2006; 54: 68-72.
- 42.** Schmitt J, Schakel K. *Omalizumab as a therapeutic option in atopic eczema. Current evidence and potential benefit.* Hautarzt 2007; 58: 128, 130-132.
- 43.** Krathen RA, Hsu S. *Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2005; 53: 338-340.
- 44.** Spector SL, Tan RA. *Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria.* Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 190-193.
- 45.** Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. *Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 360-361.
- 46.** Boyce JA. *Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE.* J Allergy Immunol Clin 2006; 117: 1415-1418.

- 47.** Lebecque P, Leonard A, Argaz M, et al. *Omalizumab for exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis.* BMJ Case Rep 2009; [E-pub 5 marzo 2009].
- 48.** Germaud P, Pipet A. *Aspergillose bronchopulmonaire allergique: nouvelles options thérapeutiques?* Revue des maladies respiratoires 2010; 27: 784-785.
- 49.** Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, et al. *Infections fongiques au cours de la mucoviscidose.* Archives de Pédiatrie 2011; 18:S15-S21.
- 50.** Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, et al. *Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma?* Allergy 2011; 66 (9): 1142-1151.
- 51.** Tan RA, Corren J. *Safety of omalizumab in asthma.* Expert Opin Drug Saf 2011; 10 (3): 463-471.

Congressi

Congresses

GENNAIO 2012

Sleep Medicine 2012

Phoenix (Arizona) 26-29 gennaio 2012
Segreteria scientifica:
American College of Chest Physicians
3300 Dundee Road
Northbrook, IL (USA) 60062-2348
Tel. +847.498-1400
Fax +847.498-5460

FEBBRAIO 2012

Mito o realtà

Milano, 9-10 febbraio 2012
Segreteria organizzativa:
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

Not everybody's cup of tea! The 6th Milan International Meeting on Paediatric Allergy

Milano, 11 febbraio 2012
Segreteria organizzativa:
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

3^a edizione del Master di II livello in Pneumologia Interventistica

Firenze 6-7, 20-21 febbraio, 5 e 19-20 marzo,
16-17 aprile, 7-9 e 29-30 maggio,
7-9 e 11-12 giugno, 2-3 luglio 2012
Segreteria organizzativa:
Tel. 055.4598031-769-775-773
Fax 055.7946699
E-mail: master@polobiomedico.unifi.it

Real Life in tema di: Riniti, Asma-BPCI 6^a edizione

Vietri sul Mare (Salerno), 24-25 febbraio 2012
Segreteria organizzativa:
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

8th international workshop respiratory intensive care unit.

Up-date in respiratory critical medicine
Firenze, 29 febbraio e 2 marzo 2012
Segreteria organizzativa:
Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri
www.infocongressi.com

MARZO 2012

Allergologia e broncopneumologia. Istruzioni per l'uso

Roma, 3 marzo 2012
Segreteria organizzativa:
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

La Pediatria nella pratica clinica

Milano, 9-10 marzo 2012
Segreteria organizzativa:
iDea congress - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail: info@ideacpa.com

PneumoTrieste 2012

Trieste, 26-28 marzo 2012

Segreteria organizzativa:

Centro Italiano Congressi - Roma

Tel. 06.8412673

Fax 06.8412687

E-mail: segreteria@pneumotrieste.org

**5° ISSS International Symposium
Surgery Sleep & breathing.
Diagnosis and treatment
in sleep disordered breathin**

Mestre (Venezia), 29-31 marzo 2012

Segreteria organizzativa

www.infocongressi.com

Mediiterranea**5° Meeting Nazionale di Pediatria**

Bari, 30-31 marzo 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

APRILE 2012**Insubria Pneumologica 2012.
Update in Medicina Respiratoria**

Varese, 12-13 aprile 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**14° Congresso SIAIP
Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica. Per consolidare
conoscenze e comunicare novità**

Bologna, 12-14 aprile 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Pediatrics between Orient and Occident

Beijing (Cina), 13-18 aprile 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**XVI Congresso Nazionale SIMRI
Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
Genova, 21-23 giugno 2012****“Premi ricerca SIMRI” per le migliori comunicazioni/poster**

Durante il Congresso SIMRI è prevista la presentazione di comunicazioni orali e di poster. Le comunicazioni e i poster saranno accettati solo a condizione che almeno uno degli autori risulti essere regolarmente iscritto al congresso.

È prevista la premiazione di quattro abstract selezionati da un'apposita commissione con un premio di 1.500 euro ciascuno.

La consegna dei premi avverrà durante la sessione inaugurale del congresso.

Gli abstract dovranno pervenire alla Segreteria Scientifica entro e non oltre il 15 maggio 2012 (l'apposito form di richiesta è disponibile sul sito www.ideacpa.com/simri2012).

L'accettazione e la data di presentazione del poster e/o comunicazione orale saranno rese note agli autori via e-mail.

L'area poster sarà allestita all'interno degli spazi congressuali ed i singoli poster (delle dimensioni di 70 cm di base per 100 cm di altezza) dovranno essere affissi sugli appositi pannelli ivi presenti.

Paediatric Hermes Examination
Il diploma europeo in Medicina Respiratoria Pediatrica:
un'occasione da non perdere

Ho avuto l'occasione di sostenere, grazie al supporto della SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili), l'esame europeo di Medicina Respiratoria Pediatrica (HERMES - European Examination in Paediatric Respiratory Medicine) che si è svolto ad Amsterdam nel corso dell'ultimo congresso dell'European Respiratory Society (ERS) del settembre 2011.

Nell'ambito del progetto Hermes, già da alcuni anni durante il congresso ERS, si svolge l'esame di Pneumologia dell'adulto e quest'anno, per la prima volta, ha avuto luogo anche l'esame europeo di Medicina Respiratoria Pediatrica.

Il progetto europeo Hermes si propone l'appianamento dei confini culturali tra i diversi stati e il raggiungimento di una cultura scientifica omogenea nell'ambito della medicina respiratoria dell'età adulta e pediatrica. L'obiettivo principale è quello di contribuire a creare un *background* comune di conoscenze scientifiche che possa costituire la base di proficui scambi culturali tra i diversi paesi e che possa consentire una più facile mobilità nei diversi paesi europei per i medici che operano nell'ambito della Medicina respiratoria.

L'esame è basato su domande a scelta multipla (90 domande in 3 ore) preparate da esperti di ciascun settore della Pneumologia Pediatrica. Si tratta senza dubbio di domande impegnative, per rispondere alle quali è indispensabile un periodo di studio dedicato specificamente alla preparazione dell'esame. La preparazione di questo esame offre tuttavia un'ottima occasione per approfondire argomenti noti e per studiare in modo sistematico argomenti relativi a patologie meno frequenti.

In Italia, a differenza di quanto accade in altri paesi Europei non è ufficialmente riconosciuta la specializzazione in Medicina Respiratoria Pediatrica e non esiste uno specifico *training* che porti all'acquisizione di un titolo specialistico in questo ambito. Per tale motivo, per i candidati italiani l'European Examination in Paediatric Respiratory Medicine rappresenta un'opportunità unica per testare il proprio livello di conoscenze e per ottenere un certificato (Diploma Europeo) che attesta la conformità di tali conoscenze agli standard europei. Inoltre il superamento dell'esame e l'ottenimento del Diploma è spendibile come certificazione delle proprie competenze per coloro che sono interessati a spostarsi in altri paesi europei per svolgere attività clinica e di ricerca scientifica. Un'occasione da non perdere!

Silvia Carraro

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

La Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) considera molto importante e qualificante la partecipazione di giovani pediatri italiani all'"European Examination Hermes" che si terrà a Vienna il 1° settembre 2012 durante il congresso annuale dell'European Respiratory Society (ERS) (info: <http://hermes.ersnet.org/1857-paediatric-hermes-examination-registration.htm>).

Per tale motivo finanzia anche quest'anno l'iscrizione di dieci pediatri di età non superiore a 40 anni, compiuti nel corso del presente anno solare, iscritti sia all'ERS sia alla SIMRI, con un contributo di 350,00 euro.

I candidati interessati dovranno inviare una domanda via e-mail entro il 30 giugno, indirizzata al presidente della SIMRI professor Eugenio Baraldi (baraldi@pediatria.unipd.it). Alla domanda contenente i propri dati anagrafici e recapiti, andranno allegati: un Curriculum Vitae contenente il voto di laurea e la specializzazione; un attestato d'iscrizione all'ERS con il numero di iscrizione; un'autocertificazione di iscrizione alla SIMRI; un'attestazione ufficiale di una buona conoscenza della lingua inglese.

Sommario del volume 11

Volume n. 11 Summary

Numero 41

Le malattie rare in Pneumologia pediatrica

Riconoscere e diagnosticare i difetti genetici del surfattante

Identification and diagnosis of genetic surfactant disorders

O. Danhaive, D. Peca, S. Petrini, R. Boldrini, P. Cogo, R. Cutrera

Le vasculiti con interessamento polmonare

Pulmonary involvement in vasculitis

S. Panigada, C. Gardella, O. Sacco, G.A. Rossi

La malattia polmonare associata alla drepanocitosi

Lung disease in sickle cell anemia

V. Caldarelli, M. Marsella, M.R. Govoni, L. Capra

Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica

Pediatric pulmonary arterial hypertension

N. Galiè, A. Manes, M. Palazzini, E. Leci

Patologia polmonare nelle cardiopatie congenite

Lung disease in congenital heart defect

G. Calcagni, A. Baban, A. Turchetta, M.C. Graziani, A. Schiavino, G. Pongiglione

Le manifestazioni respiratorie negli errori congeniti del metabolismo

Respiratory manifestations of inborn errors of metabolism

S. De Stefano, G. Parenti, S. Montella, A. Esposito, A. Manna, V. Mirra, F. Santamaria

RUBRICA: caso clinico

Un caso di ipertransaminasemia e atelettasia polmonare

A case of hypertransaminasemia and pulmonary atelectasis

S. De Stefano, G. Parenti, S. Montella, A. Esposito, A. Manna, V. Mirra, F. Santamaria

Numero 42

Stili di vita e patologia respiratoria: fattori di rischio e prevenzione

“Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari”: un programma promosso dal Ministero della Salute

“Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari”: a plan of the Ministry of Health

D. Galeone, L. Spizzichino

Effetto del fumo materno in gravidanza sulla salute respiratoria del bambino e interventi per limitarlo: cosa c'è di evidence-based?

Effect of maternal smoking during pregnancy on the respiratory health of children and measures to reduce it: an overview of the evidence-based research

M. Silvestri, S. Franchi, L. Petecchia, C. Dellisanti, F. Rusconi

Inquinamento e attività fisica all'aperto

Air pollution and outdoor physical activity

S. La Grutta, A. Ferlisi, G. Liotta, G. Ferrante, F. Ferrara, V. Malizia, F. Cibella

L'attività sportiva del bambino con patologia respiratoria cronica: si può fare e come?

Sport in children with chronic respiratory disease: is it possible and how?

G. Tancredi, A. Turchetta, V. D'Addio, S. Crudo, D. Fintini

Alimentazione, obesità e patologia respiratoria

Nutrition, obesity and respiratory disease

N. Sansotta, A. Coghi, C. Zivelonghi, D.G. Peroni

Piscina, salute respiratoria e asma nel bambino: cosa possiamo raccomandare ai nostri pazienti?

Swimming pool attendance and asthma in children: what can we recommend to our patients?

L. Terracciano, E. Calcinaï, S. Arrigoni, A. Caddeo, L. Dahdah, A. Fiocchi

La promozione dell'attività fisica per il bambino: il pensiero e i progetti di Federasma onlus

Federasma's projects to encourage physical activity in childhood

S. Frateiacchi

RUBRICA: come dirlo

Come dirlo... Schede per i bambini, i genitori, i pediatri

How to say it... Cards for children, parents, pediatricians

S. La Grutta, G. Tancredi, A. Turchetta

Numero 43

Le malattie rare in Pneumologia pediatrica

La casa del bambino allergico

The house of the allergic child

G. Tezza, E. Cattazzo, A.L. Boner

Le difese dell'apparato respiratorio

The defence mechanisms of respiratory system

G.L. Marseglia, A. Licari

Origine nell'infanzia delle pneumopatie croniche ostruttive: il viaggio dei nostri polmoni

Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease: the journey of our lungs

M. Berardi, F. Cattelan, A. Barlotta, S. Carraro, E. Baraldi

Le imbalance dell'epitelio respiratorio nell'asma

Respiratory epithelium imbalance in asthma

F. Cardinale, D. Posa, I. Chinellato, M.F. Mastrototaro, A. Cappiello, F. Carella, N. Longo, P. Piccarreta

Abstract dal Congresso SIMRI 2011

Abstracts from SIMRI 2011

Apparent Life-Threatening Events. Linee Guida diagnostico-assistenziali

Apparent Life-Threatening Events Diagnostic care Guidelines

R. Piumelli, R. Longhi

Numero 44

Strategie terapeutiche dell'asma

Montelukast: usi innovativi nelle malattie respiratorie

Montelukast: innovative uses in diseases respiratory

M. Miraglia del Giudice, C. Capristo, N. Maiello, F. Decimo, G. Cocurullo, G. Campana, A.F. Capristo, G. Amoroso, L. Perrone

L'associazione terapeutica steroidi inalati e beta-2 agonisti "long-acting": vantaggi e limiti

Association of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonists for treatment of asthma: advantages and limits

F. Franceschini, I. Carloni, S. Gobbi, L. Pietroni, F.M. de Benedictis

Ritorno al futuro: il trattamento dell'asma e del wheezing lieve persistente. Beclometasone per via inalatoria o trattamento al bisogno con salbutamolo e beclometasone per via inalatoria?

Back to the future: the treatment of persistent wheezing and asthma by inhaled beclomethasone or treatment as needed with inhaled beclomethasone and albuterol?

F.P. Rossi, A. Di Marco, A. Schiavino, T. Salerno, M.C. Graziani, V. Fierimonte, R. Cutrera

Vitamina D e non solo. Nuovi "vecchi" farmaci nella terapia dell'asma

Vitamin D and beyond. New "old" drugs in the asthma therapy

G. Tezza, E. Cattazzo, A.L. Boner

Proprietà terapeutiche dell'omalizumab

Therapeutic propriety of omalizumab

S. Caimmi, D. Caimmi, A. Chiara, G.L. Marseglia

Indice degli Autori

Authors Index

Amoroso G

n. 44, 5

Arrigoni S

n. 42, 47

Baban A

n. 41, 35

Baraldi E

n. 43, 21

Barlotta A

n. 43, 21

Berardi M

n. 43, 21

Boldrini R

n. 41, 5

Boner AL

n. 43, 5; n. 44, 31

Caddeo A

n. 42, 47

Caimmi D

n. 44, 41

Caimmi S

n. 44, 41

Calcagni G

n. 41, 35

Calcinai E

n. 42, 47

Caldarelli V

n. 41, 19

Campana, G

n. 44, 5

Cappiello A

n. 43, 27

Capra L

n. 41, 19

Capristo AF

n. 44, 5

Capristo C

n. 44, 5

Cardinale F

n. 43, 27

Carella F

n. 43, 27

Carlioni I

n. 44, 15

Carraro S

n. 43, 21

Cattazzo E

n. 43, 5; n. 44, 31

Cattelan F

n. 43, 21

Chiara A

n. 44, 41

Chinellato I

n. 43, 27

Cibella F

n. 42, 20

Cocurullo G

n. 44, 5

Coghi A

n. 42, 36

Cogo P

n. 41, 5

Crudo S

n. 42, 29

Cutrera R

n. 41, 5; n. 44, 25

D'Addio V

n. 42, 29

Dahdah L

n. 42, 47

Danhaive O

n. 41, 5

de Benedictis FM

n. 44, 15

De Stefano S

n. 41, 44, 55

Decimo F

n. 44, 5

Dellisanti C

n. 42, 10

Di Marco A

n. 44, 25

Esposito A

n. 41, 44, 55

Ferlisi A

n. 42, 20

Ferrante G

n. 42, 20

Ferrara F

n. 42, 20

Fierimonte V

n. 44, 25

Fintini D

n. 42, 29

Fiocchi A

n. 42, 47

Franceschini F

n. 44, 15

Franchi S

n. 42, 10

Frateiaci S

n. 42, 55

Galeone D

n. 42, 5

Galiè N

n. 41, 28

Gardella C

n. 41, 12

Gobbi S

n. 44, 15

Govoni MR

n. 41, 19

Graziani MC

n. 41, 35; n. 44, 25

La Grutta S

n. 42, 20, 60

Leci E

n. 41, 28

Licari A

n. 43, 15

Liotta G

n. 42, 20

Longhi R

n. 43, 51

Longo N

n. 43, 27

Maiello N

n. 44, 5

Malizia V

n. 42, 20

Manes A

n. 41, 28

Manna A

n. 41, 44, 55

Marseglia GL

n. 43, 15; n. 44, 41

Marsella M

n. 41, 19

Mastrototaro MF

n. 43, 27

Miraglia Del Giudice M

n. 44, 5

Mirra V

n. 41, 44, 55

Montella S

n. 41, 44, 55

Palazzini M

n. 41, 28

Panigada S

n. 41, 12

Parenti G

n. 41, 44, 55

Peca D

n. 41, 5

Peroni DG

n. 42, 36

Perrone L

n. 44, 5

Petecchia L

n. 42, 10

Petrini S

n. 41, 5

Piccarreta P

n. 43, 27

Pietroni L

n. 44, 15

Piumelli R

n. 43, 51

Pongiglione G

n. 41, 35

Posa D

n. 43, 27

Rossi FP

n. 44, 25

Rossi GA

n. 41, 12

Rusconi F

n. 42, 10

Sacco O

n. 41, 12

Salerno T

n. 44, 25

Sansotta N

n. 42, 36

Santamaria F

n. 41, 44, 55

Schiavino A

n. 41, 35; n. 44, 25

Silvestri M

n. 42, 10

Spizzichino L

n. 42, 5

Tancredi G

n. 42, 29, 60

Terracciano L

n. 42, 47

Tezza G

n. 43, 5; n. 44, 31

Turchetta A

n. 41, 35; n. 42, 29, 60

Zivelonghi C

n. 42, 36

Indice delle parole chiave

Keywords Index

- Acaro della polvere domestica (*house dust mite*), **n. 43**, 5
- Agenti inquinanti (*pollutants*), **n. 43**, 5
- Allergeni (*allergens*), **n. 43**, 5
- Allergia (*allergy*), **n. 43**, 21
- Allergia alimentare (*food allergy*), **n. 44**, 41
- Anemia falciforme (*sickle cell anemia*), **n. 41**, 19
- Anticorpi monoclonali (*antioxidant*), **n. 44**, 31
- Antifungini (*antifungal agents*), **n. 44**, 31
- Anti-IgE (*anti-IgE*), **n. 44**, 41
- Antiossidanti (*antioxidants*), **n. 42**, 36
- Asma (*asthma*), **n. 42**, 20, 36, 47; **n. 43**, 21, 27, 55; **n. 44**, 5, 15, 25, 41
- Asma bronchiale (*bronchial asthma*), **n. 42**, 29
- Asma difficile da controllare (*uncontrolled asthma*), **n. 44**, 31
- Atopia (*atopy*), **n. 42**, 47
- Attività fisica (*physical activity*), **n. 42**, 20, 29
- Bambini (*children*), **n. 41**, 35, 44; **n. 42**, 10, 20, 36, 47
- Beta2-agonisti (*beta2-agonists*), **n. 44**, 25
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (*chronic obstructive pulmonary disease*), **n. 43**, 21
- Cardiomegalia (*cardiomegaly*), **n. 41**, 55
- Cardiopatie congenite (*congenital heart defect*), **n. 41**, 28, 35
- Chirurgia cardiaca (*cardiac surgery*), **n. 41**, 35
- Clearance muco-ciliare (*muco-ciliary clearance*), **n. 43**, 15
- Cloro (*chlorine*), **n. 42**, 47
- Complicanze polmonari (*pulmonary complications*), **n. 41**, 19
- Corticosteroidi (*corticosteroids*), **n. 44**, 5, 25
- Corticosteroidi inalati (*inhaled corticosteroids*), **n. 44**, 15
- DBP (*DBP*), **n. 42**, 47
- Dieta mediterranea (*Mediterranean diet*), **n. 42**, 36
- Distress respiratorio (*respiratory failure*), **n. 41**, 55
- Doping (*doping*), **n. 42**, 29
- Epitelio (*epithelium*), **n. 43**, 27
- Epithelial-mesenchymal trophic unit (*epithelial-mesenchymal trophic unit*), **n. 43**, 27
- Errori congeniti del metabolismo (*inborn errors of metabolism*), **n. 41**, 44
- Federasma (*Federasma*), **n. 42**, 55
- Fibrosi cistica (*cystic fibrosis*), **n. 42**, 29
- Fumo materno prenatale (*maternal smoking during pregnancy*), **n. 42**, 10
- Genetica (*genetics*), **n. 41**, 5
- Granulomatosi di Wegener (*Wegener granulomatosis*), **n. 41**, 12
- Gravidanza (*pregnancy*), **n. 42**, 36
- Immunità innata (*innate immunity*), **n. 43**, 27
- Infezioni virali delle vie respiratorie (*respiratory viral infections*), **n. 43**, 21
- Infiammazione (*inflammation*), **n. 44**, 5
- Inquinanti (*pollution*), **n. 42**, 20
- Ipertensione polmonare (*pulmonary hypertension*), **n. 41**, 28
- LABA (*LABA*), **n. 44**, 15
- Lattante ipotonico (*floppy infant*), **n. 41**, 55
- Malattia di Pompe (*Pompe disease*), **n. 41**, 55
- Malattia polmonare e pleurica (*pulmonary and pleural disease*), **n. 41**, 35
- Malformazioni congenite vie aeree (*congenital airways abnormalities*), **n. 42**, 29

- Microbiota (*microbiota*), **n. 43**, 27
- Montelukast (*montelukast*), **n. 44**, 5
- Obesità (*obesity*), **n. 42**, 36
- Omalizumab (*omalizumab*), **n. 44**, 41
- Outdoor (*outdoor*), **n. 42**, 20
- Piscina (*swimming pool*), **n. 42**, 47
- Poliangioite microscopica (*microscopic polyangiitis*), **n. 41**, 12
- Polmone (*lung*), **n. 41**, 12, 44
- Polmonite interstiziale (*interstitial lung disease*), **n. 41**, 5
- Prevenzione (*prevention*), **n. 42**, 5
- Profilassi ambientale (*environmental prophylaxis*), **n. 43**, 5
- PUFA (*PUFA*), **n. 42**, 36
- Rhinovirus (*rhinovirus*), **n. 43**, 27
- Rinite allergica (*allergic rhinitis*), **n. 44**, 41
- Salbutamolo (*salbutamol*), **n. 44**, 15
- Salute (*health*), **n. 42**, 5
- Salute respiratoria (*respiratory health*), **n. 42**, 10
- Sindrome di Churg-Strauss (*Strauss syndrome*), **n. 41**, 12
- Sistema immunitario mucosale (*mucosal immune system*), **n. 43**, 15
- Sport (*sport*), **n. 42**, 55
- Strategie di intervento (*interventional strategies*), **n. 42**, 10
- Stress (*stress factors*), **n. 43**, 5
- Studi clinici (*clinical trials*), **n. 41**, 28
- Studio di coorte nascita (*birth cohort study*), **n. 42**, 10
- Surfattante (*surfactant*), **n. 41**, 5
- Tabagismo (*smoking*), **n. 42**, 5
- Tessuto linfoide associato alla mucosa bronchiale (BALT) (*bronchial-associated lymphoid tissue (BALT)*), **n. 43**, 15
- Vasculiti ANCA-associate (*ANCA-associated vasculitis*), **n. 41**, 12
- Vitamina D (*Vitamin D*), **n. 44**, 31
- Wheezing (*wheezing*), **n. 44**, 25

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Asma e non solo...

Linee Guida per l'asma bronchiale in età pediatrica:
una lettura critica

- 1 *Guidelines for childhood asthma: a critical approach*
L. Terracciano, et al.

Le nuove terapie delle allergie: uno sguardo al futuro

- 2 *New therapies for allergy: looking ahead*
V. Moschese, et al.

Raccomandazioni sull'aerosolterapia in età pediatrica

- 3 *Best practices for aerosol therapy in children*
A. Kantar, et al.

Ruolo del montelukast nella terapia del wheezing
e dell'asma in età pediatrica

- 4 *Role of montelukast on childhood wheezing
and asthma therapy*
R. Cutrera, A. Di Marco, et al.