

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AAITO/AIPO/SIMRI ASMA GRAVE: DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA

L'epidemiologia dell'asma grave  
e l'utilità di un registro

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale  
nel bambino con asma grave

I fattori di rischio nell'asma grave

I biomarker nell'asma grave

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove  
prospettive

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove  
prospettive

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema  
della Transizione



# INDICE

## Prefazione

Venerino Poletti Giorgio Piacentini Antonino Musarra,  
Stefano Gasparini Renato Cutrera, Maria Beatrice Bilò

3

## L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera,  
Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

4

## Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

15

## Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

31

## I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

39

## I biomarker nell'asma grave

Mark Gjomarkaj

44

## Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

52

## Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi,  
Maria D'Amato

70

## Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

88

## Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano  
Gasparini

101

## Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro,  
Valentina Negro, Antonio Di Marco

108

# Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 69 - marzo 2018

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)  
Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore  
Via Cisterna dell'Olio 6b  
80134 Napoli  
e-mail: editore@gianninispa.it  
www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl  
e-mail: info@centercongressi.com  
Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli  
SpA  
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di marzo 2018

# Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

**Francesca Santamaria, Silvia Montella**

*Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

**Corrispondenza:** Francesca Santamaria **email:** santamar@unina.it

**Riassunto:** La maggior parte dei bambini con asma raggiunge un buon controllo dei sintomi con dosi medio-basse di corticosteroidi per via inalatoria (CSI), ma ciò nonostante circa il 5% dei casi presenta asma grave. Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano che i bambini con asma grave siano trattati con alte dosi di CSI o corticosteroidi orali in associazione con altri farmaci per il trattamento di fondo, quali gli antagonisti dei leucotrieni, le metilxantine o l'omalizumab (anticorpo IgG<sub>1</sub> umanizzato monoclonale ricombinante anti-IgE). Nuovi farmaci per l'asma grave sono stati studiati negli adulti ed alcuni di questi sono in sperimentazione in età pediatrica. Tra questi, particolarmente promettenti nei bambini con asma grave sembrano essere il tiotropio (agente anti-colinergico inalatorio a lunga durata d'azione) ed gli anticorpi monoclonali anti-interleuchina 5 (mepolizumab e reslizumab). L'obiettivo finale della ricerca è quello di migliorare i trattamenti esistenti ed emergenti e di far progredire verso la medicina personalizzata per l'asma grave.

**Parole chiave:** asma grave, asma non controllato, terapia, bambini

**Summary:** The vast majority of asthmatic children exhibit a mild or moderate form of the disease controlled by low-medium doses of inhaled corticosteroids (ICS). However, approximately 5% of cases have severe asthma. National and international asthma guidelines recommend that children with severe asthma should be treated with high-dose ICS or oral steroids *plus* at least another controller such as leukotriene antagonist, methylxanthine, or omalizumab (humanized, monoclonal, recombinant, anti-IgE IgG<sub>1</sub> antibody). New therapies for severe asthma have been studied in adults and some of them have been used in experimental studies on children. Among them, tiotropium bromide (a long-acting anticholinergic bronchodilator) and humanized anti-interleukin 5 monoclonal antibodies (i.e., mepolizumab and reslizumab) have shown particularly promising results in children with severe asthma. The ultimate aim of research on severe asthma is to improve current and emerging treatment, and to lead physicians towards a personalized medicine.

**Key words:** severe asthma, uncontrolled asthma, treatment, children

## INTRODUZIONE

L'asma è la malattia polmonare cronica più comune in età pediatrica e si stima che negli Stati Uniti più di 6,6 milioni di bambini siano asmatici (1).

La maggior parte dei bambini con asma raggiunge un buon controllo dei sintomi con dosi medio-basse di Corticosteroidi per via Inalatoria (CSI), ma ciò nonostante circa il 5% dei casi presenta asma grave (2). Questa limitata percentuale può essere suddivisa in due categorie: bambini affetti da asma difficile da trattare e pazienti con asma grave resistente alla terapia (3).

L'asma difficile da trattare è definito come scarso controllo della malattia dovuto a diagnosi errata, comorbilità, scarsa aderenza al trattamento e/o fattori ambientali.

Di converso, l'asma resistente alla terapia è definito come scarso controllo della malattia nonostante una corretta gestione dei suddetti fattori (4). Inoltre, i bambini con asma grave presentano un certo numero di fenotipi ed endotipi biologici che non sono stati ancora completamente identificati (5). Ne consegue che l'asma grave rappresenta una malattia eterogenea con molteplici caratteristiche cliniche, molecolari e infiammatorie. Come gli adulti, anche i bambini con asma grave presentano caratteristiche peculiari rispetto agli altri asmatici, ma non possono essere considerati dei "piccoli adulti". Pertanto, tutta la letteratura scientifica sottolinea come il trattamento in età pediatrica debba essere diverso da quello previsto per l'età

adulta. Infine, ad oggi non esistono dati di prevalenza dell'asma grave in età prescolare, dal momento che nella gran parte degli studi la popolazione è costituita di soggetti in età scolare e/o adolescenziale e che la definizione di asma grave in questa fascia d'età non è stata ancora ben identificata (6).

### DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE NON CONTROLLATO

La presenza di almeno uno dei seguenti quattro criteri identifica un paziente con asma grave non controllato (7):

scarso controllo dei sintomi, definito come *Asthma Control Questionnaire* costantemente > 1,5, *Asthma Control Test* < 20 o livello non ben controllato secondo le linee guida NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) o GINA (*Global Initiative for Asthma*) (tabella 1) nel corso di 3 mesi di valutazione;

frequenti riacutizzazioni gravi, definite come necessità di due o più cicli di trattamento con corticosteroidi sistemici, di durata > 3 giorni ciascuno, nel corso dell'anno precedente;

esacerbazioni gravi, definite come almeno un ricovero in ospedale o in rianimazione nel corso dell'anno precedente;

limitazione al flusso aereo, definita come  $FEV_1 < 80\%$  del predetto e rapporto  $FEV_1/FVC$  al di sotto del limite inferiore di normalità dopo sospensione del trattamento con broncodilatatori sia a breve, sia a lunga durata d'azione.

**Tab. 1. Valutazione del controllo dell'asma in età pediatrica in accordo con le linee guida GINA (9).**

Controllo dei sintomi dell'asma	Livello di controllo		
	Ben controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Nelle ultime 4 settimane il paziente ha presentato:			
• sintomi più di 2 volte/settimana?	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
• risvegli notturni a causa dell'asma?			
• necessità di farmaci al bisogno più di 2 volte/settimana?			
• limitazione delle attività dovuta ad asma?			

Modificata da [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

### GESTIONE NON FARMACOLOGICA DELL'ASMA GRAVE

Accanto alla gestione farmacologica dell'asma grave, le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano fortemente anche una corretta gestione non farmacologica, che includa un programma educativo strutturato, adeguate misure di controllo ambientale e la verifica dell'aderenza al trattamento (tabella 2) (7-9).

L'interruzione dell'abitudine al tabagismo va fortemente sostenuta e ribadita sia con i pazienti, sia con i loro genitori. Come per la maggior parte delle malattie croniche pediatriche, per contribuire a raggiungere un adeguato controllo dell'asma è importante che vengano adottati stili di vita sani che evitino una cattiva alimentazione e la sedentarietà. Inoltre, è fondamentale rilevare la presenza di fattori psico-sociali quali ansia, depressione ed altri fattori di stress, che determinano effetti negativi sull'aderenza al trattamento; nei casi di asma grave in età pediatrica, vi può essere un ruolo anche per la terapia familiare. Infine, programmi comportamentali incentrati su esercizi di respirazione e tecniche di correzione delle disfunzioni respiratorie, allo

scopo di ridurre la frequenza respiratoria e di promuovere una respirazione nasale e diaframmatica, si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi (8, 9).

**Tab. 2. Gestione non farmacologica dell'asma grave in età pediatrica.**

Allontanamento dell'allergene
Abolizione dell'esposizione a fumo di tabacco
Riduzione dell'eccesso ponderale in pazienti sovrappeso e obesi
Esecuzione di tutte le vaccinazioni previste nel calendario vaccinale
Adozione di stili di vita sani
Esecuzione di esercizi respiratori
Rimozione di fattori di stress e psicosociali negativi
Valutazione ed ottimizzazione dell'aderenza ai programmi terapeutici

## TERAPIE FARMACOLOGICHE CONVENZIONALI

Lo scopo del trattamento dell'asma è mantenere il controllo della malattia a lungo termine e minimizzare il rischio futuro di esacerbazioni, limitazioni funzionali ed effetti collaterali (GINA). Allo stato attuale, nei bambini con asma grave non è raccomandato di routine un trattamento guidato dal risultato di indagini di laboratorio quali la conta degli eosinofili nell'espettorato o la misurazione dell'ossido nitrico nell'aria esalata (7).

Le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano che i bambini con asma grave siano trattati con alte dosi di CSI o corticosteroidi orali in associazione con broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o altri farmaci per il trattamento di fondo (7-9).

Alcuni studi non hanno rilevato alcun effetto di prevenzione dei sintomi e del declino della funzione polmonare (10,11), mentre altri suggeriscono che il trattamento quotidiano precoce con CSI può modificare la gravità della malattia se iniziato durante l'infanzia, con conseguenti ridotto numero di esacerbazioni asmatiche severe e rallentamento del declino della funzione polmonare rispetto ai bambini trattati con placebo (12). Tuttavia, alte dosi di CSI somministrate in età pediatrica sono associate ad aumentato rischio di soppressione surrenalica e rallentamento della crescita (7, 9). Pertanto, in questi pazienti si raccomanda un attento monitoraggio della crescita e l'esecuzione annuale dei test di funzionalità surrenalica (7). I meccanismi molecolari di resistenza agli steroidi nei bambini con asma grave resistente alla terapia non sono noti e potrebbero essere diversi da quelli degli adulti. Pertanto, un *trial* con corticosteroidi per via parenterale o orale può essere raccomandato in questi casi per confermare o escludere una vera resistenza agli steroidi (13).

In questo caso può essere necessario intraprendere terapie alternative in grado di modulare l'infiammazione e migliorare la sensibilità agli steroidi (7).

Nonostante la loro diffusione ed approvazione all'uso, l'efficacia di alcuni farmaci tradizionali, tra cui broncodilatatori a lunga durata d'azione, antileucotrieni e teofillina, non è ancora stata ben documentata nell'asma grave in età pediatrica. Infatti, la natura stessa della definizione di asma grave, che comporta come requisito il trattamento con una combinazione di farmaci per ottenere o mantenere il controllo dei sintomi, implica che questi trattamenti possono avere una minore efficacia in questa popolazione (7).

### Corticosteroidi per via inalatoria

Non è ancora chiaro se l'infiammazione delle vie aeree distali giochi un ruolo chiave nell'asma grave resistente alla terapia o piuttosto rifletta una scarsa deposizione periferica di CSI.

In quest'ottica, la distribuzione sistemica tipica degli steroidi orali o l'uso di CSI a particelle

molto piccole potrebbero garantire una migliore deposizione, rappresentando di conseguenza un mezzo di *targeting* delle vie aeree distali più efficace (14). Tuttavia, mentre alcuni studi sembrerebbero supportare questa ipotesi (15-17), altri non hanno rilevato alcuna differenza significativa tra CSI a particelle molto piccole ed altri CSI in termini di controllo dei sintomi e di effetti sull'infiammazione delle vie aeree (18-20). La definizione di alta dose giornaliera per i singoli CSI in accordo con differenti linee guida è riportata nella tabella 3 (7-9).

**Tab. 3. Definizione di alta dose giornaliera per i diversi corticosteroidi inalatori in accordo con differenti linee guida.**

Steroide inalatorio	Dose giornaliera considerata alta ( $\mu\text{g}$ )	
	Età inferiore a 12 anni	Età superiore a 12 anni
Linee guida <i>ERS/ATS</i> (7)		
Beclometasone dipropionato (polvere)	$\geq 800$	$\geq 2000$
Beclometasone dipropionato (spray)	$\geq 320$	$\geq 1000$
Budesonide (polvere e spray)	$\geq 800$	$\geq 1600$
Fluticasone propionato (polvere e spray)	$\geq 500$	$\geq 1000$
Ciclesonide (spray)*	$\geq 160$	$\geq 320$
Mometasone furoato (polvere)*	$\geq 500$	$\geq 800$
Linee guida <i>GINA</i> (9)		
Beclometasone dipropionato extrafine (spray)*	$> 200$	$> 400$
Budesonide (polvere)	$> 400$	$> 800$
Fluticasone propionato (polvere)	$> 400$	$> 500$
Fluticasone propionato (spray)	$> 500$	$> 500$
Fluticasone furoato (polvere)*	-	200
Ciclesonide (spray)*	$\geq 160$	$\geq 320$
Mometasone furoato (polvere)*	$\geq 440$	$> 440$
Linee guida della <i>BTS</i> (8)		
Beclometasone dipropionato fine (spray)	$\geq 800$	
Beclometasone dipropionato extrafine (spray)*	$\geq 400$	
Beclometasone dipropionato (polvere)	$\geq 400$	
Budesonide (polvere)	$\geq 800$	
Fluticasone propionato (spray e polvere)	$\geq 500$	
Ciclesonide (spray)*	$\geq 320$	
Mometasone furoato (polvere)*	-	

\*In Italia non approvato per l'uso in bambini di età inferiore a 12 anni

### *Corticosteroidi per via orale o iniettiva*

Una percentuale di bambini con asma grave può richiedere l'uso continuativo di steroidi orali per mantenere il controllo della sintomatologia. Non è ancora chiaro quale sia il momento ottimale per l'inizio di tale terapia e se basse dosi continuative siano più efficaci di cicli multipli intermittenti nel controllare le riacutizzazioni (7,8). Il trattamento intramuscolare con triamcinolone si è dimostrato efficace nell'asma grave, con miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree e prevenzione delle riacutizzazioni (21, 22). Le ragioni di tale effetto possono includere la maggior aderenza alla terapia o la maggior potenza del triamcinolone rispetto ad altri corticosteroidi (7).

L'uso a lungo termine di alte dosi di steroidi sistemici aumenta il rischio di effetti collaterali quali ritardo di crescita, soppressione surrenalica e alterazioni cutanee e del metabolismo osseo (7, 9). Pertanto, se è necessario somministrarli, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose in grado di mantenere il controllo dei sintomi (7, 8).

### *Broncodilatatori a lunga durata d'azione*

Tutte le linee guida raccomandano l'uso di questi farmaci esclusivamente in associazione con CSI (7-9). Essi permettono di migliorare il controllo della malattia se confrontati con l'uso di CSI in monoterapia, anche se non sempre consentono di raggiungere un controllo ottimale dei sintomi.

La terapia SMART (*Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*) prevede l'utilizzo di un unico inalatore (contenente budesonide e formoterolo) sia per la terapia di mantenimento, sia per trattare le esacerbazioni. Mancano tuttavia dati che ne dimostrino l'efficacia rispetto ai regimi convenzionali e non è noto quale sia la dose giornaliera ottimale per i bambini con asma grave (23).

### *Antagonisti dei leucotrieni*

Gli antagonisti dei leucotrieni sembrano essere meno efficaci dei broncodilatatori a lunga durata d'azione nel controllare i sintomi o nel prevenire esacerbazioni che richiedono steroidi sistemici (7). Sebbene negli adulti vi siano evidenze di una loro efficacia su sintomi, funzione polmonare e consumo di broncodilatatori a breve durata d'azione, soprattutto nei pazienti affetti da asma indotto da FANS (24,25), in età pediatrica non è chiaro quali siano le caratteristiche fenotipiche in grado di predire quali pazienti risponderanno al trattamento (7).

### *Metilxantine*

Questi farmaci possono essere utilizzati in associazione con i CSI, sebbene sia stato riportato che l'aggiunta di teofillina ai CSI produca un limitato miglioramento della funzione polmonare, non differente da quello osservato quando si raddoppia la dose di CSI (26). In considerazione del profilo di sicurezza della teofillina a basse dosi, ne è stato proposto l'uso negli adolescenti con asma grave prima di altri trattamenti, ma è necessario monitorare la concentrazione sierica del farmaco (7,9). Inoltre, è stato ipotizzato che alcune forme di resistenza acquisita agli steroidi possano rispondere alla terapia con basse dosi di teofillina (6).

### *Immunoterapia specifica*

L'immunoterapia specifica si è dimostrata efficace nella gestione dell'asma di grado lieve-moderato in età pediatrica, soprattutto per quel che concerne il controllo dei sintomi, l'uso di farmaci di salvataggio e l'iperreattività delle vie aeree (27,28). Tuttavia, nessuno studio ha valutato l'efficacia dell'immunoterapia in bambini con asma grave e pertanto non è ancora chiaro se queste conclusioni possano essere valide anche in questo gruppo di pazienti (29). Inoltre, la maggior parte degli studi che dimostrano l'efficacia dell'immunoterapia sottocutanea ha valutato esclusivamente un singolo allergene, mentre la maggior parte dei bambini con asma grave presenta poli-sensibilizzazione (30, 31). Infine, l'immunoterapia specifica è controindicata nei pazienti con asma non controllato dalla farmacoterapia (27), condizione comune tra i bambini con asma grave.

### Immunosoppressori

I farmaci immunosoppressori quali metotrexate, ciclosporina A e azatioprina possono essere presi in considerazione per un *trial* di tre mesi se gli altri trattamenti farmacologici si sono dimostrati infruttuosi (8). I loro rischi e benefici devono essere discussi con il paziente e la sua famiglia, gli effetti terapeutici vanno attentamente monitorati e la terapia deve essere effettuata in un centro che abbia esperienza nell'utilizzo di questi farmaci. Tuttavia, le linee guida ATS/ERS sull'asma grave raccomandano di non utilizzare questi agenti nei bambini con asma grave a causa della bassa qualità delle evidenze scientifiche a disposizione e dell'alto rischio di effetti collaterali (7).

### Agenti antimicrobici

È noto che le infezioni croniche possono contribuire all'instaurarsi di asma grave. Negli adulti, l'infezione da *Chlamydia* o *Mycoplasma pneumoniae* può determinare deterioramento della funzione polmonare e aumento della reattività delle vie aeree, che migliorano a seguito di terapia con macrolide (32). Nei bambini, i macrolidi sono stati suggeriti per il trattamento dell'asma persistente associata a infiammazione neutrofilica (33). Inoltre, in aggiunta agli effetti antibatterici, i macrolidi presentano anche attività immunomodulatorie ed anti-infiammatorie (34). Tuttavia, in considerazione dei benefici clinici incerti, le linee guida ATS/ERS non raccomandano l'uso routinario della terapia con macrolidi nei bambini con asma grave, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze verso questa classe di antibiotici (7). Alcuni *case report* hanno riportato che i bambini possono sviluppare asma grave in presenza di infezioni fungine (35) e pertanto è stato proposto l'uso degli antimicotici per il trattamento dell'asma grave in età pediatrica. Tuttavia, le linee guida ATS/ERS raccomandano che gli agenti antifungini siano utilizzati nei bambini soltanto se una valutazione specialistica dettagliata è suggestiva della presenza di aspergilloso broncopolmonare allergica (7).

### Anticorpo monoclonale anti-IgE

L'omalizumab è un anticorpo IgG<sub>1</sub> umanizzato monoclonale ricombinante anti-IgE che viene somministrato sottocute ogni 2-4 settimane. È stato approvato dagli USA (*Food and Drug Administration*) nel 2003 e dall'Unione Europea (*European Medicines Agency*) nel 2005 come trattamento *add-on* per pazienti di età superiore a 12 anni affetti da asma allergico grave persistente con test allergometrici cutanei o *in vitro* positivi per almeno un aeroallergene perenne, FEV<sub>1</sub> < 80% del predetto, frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e numerose documentate esacerbazioni asmatiche gravi nonostante trattamento quotidiano con CSI e broncodilatatore a lunga durata d'azione (36,37). Nel 2009, ha ricevuto l'approvazione in Europa anche per il trattamento di pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni. La figura 1 illustra i criteri per la prescrizione di omalizumab in bambini e adolescenti affetti da asma grave.

Nei bambini con asma grave l'omalizumab determina incremento del numero di giorni liberi da sintomi e riduzione delle dosi di CSI, del tasso di esacerbazioni, della necessità di farmaci di salvataggio e del numero di visite urgenti (38-42). Tuttavia, se un paziente non risponde entro quattro mesi dall'inizio della terapia, va valutata l'opportunità di sospendere il trattamento in quanto è improbabile che ulteriori somministrazioni possano risultare efficaci (7). Se da un lato il razionale per un trattamento a lungo termine è supportato da modelli farmacocinetici e farmacodinamici (43), la durata della terapia con omalizumab è ancora oggetto di dibattito. I risultati di alcuni studi suggeriscono che il trattamento debba essere continuato per almeno un anno (44,45). Tuttavia, l'impatto della terapia con omalizumab sulla storia naturale dell'asma grave in età pediatrica necessita di ulteriori studi a lungo termine al fine di definire sia i criteri, sia la tempistica per la sospensione del trattamento.

**Fig. 1.** Criteri per la prescrizione di omalizumab in bambini e adolescenti affetti da asma grave.



## TERAPIE EMERGENTI E NUOVE PROSPETTIVE

Nuovi farmaci per l'asma sono stati studiati negli adulti ed alcuni di questi sono in sperimentazione in età pediatrica.

### *Broncodilatatori a lunga durata d'azione*

Il tiotropio è un agente anticolinergico inalatorio a lunga durata d'azione approvato per il trattamento della malattia polmonare cronica ostruttiva negli adulti. Anche se non è attualmente approvato per l'uso in età pediatrica, alcuni studi recenti hanno suggerito che il tiotropio può essere efficace nel migliorare la funzione polmonare ed il controllo dei sintomi in bambini ed adolescenti affetti da asma grave, con un profilo di sicurezza e tollerabilità simile al placebo (46-49). Sebbene siano necessari ulteriori studi, i primi dati disponibili indicano che i pazienti più giovani che presentano elevato tono colinergico (indicato da un'inferiore frequenza cardiaca a riposo) e grado di broncoreversibilità possono trarre il massimo beneficio dall'uso del tiotropio in associazione ai CSI (50). Infine, le proprietà antivirali del tiotropio, in associazione con la sua capacità di diminuire l'espressione delle molecole ICAM-1 (recettori dei rinovirus), sembrerebbero suggerire un effetto preventivo delle esacerbazioni virus-indotte, specialmente nei bambini (51).

Per quanto riguarda i broncodilatatori  $\beta_2$ -agonisti, l'indacaterolo sembrerebbe offrire un effetto broncodilatatore maggiore e più rapido rispetto al salmeterolo (52). Non sono stati tuttavia pubblicati studi in età pediatrica.

### *Immunomodulatori*

Oltre all'omalizumab, diversi altri anticorpi monoclonali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica negli adulti, ma gli studi pediatrici sono al momento scarsi o assenti (tabella 4). Dal momento che sono tutti piuttosto costosi, sarà cruciale per ognuno di essi definire le caratteristiche dei pazienti che identifichino coloro i quali più probabilmente risponderanno al trattamento. Diversi studi sono stati condotti con anticorpi monoclonali anti-interleuchina 5, la principale citochina coinvolta nell'attivazione degli eosinofili, ed in particolare con mepolizumab e reslizumab (53-58). Nel 2016 il mepolizumab è stato approvato per l'uso in Italia come terapia aggiuntiva per l'asma grave eosinofilo non controllato o refrattario in pazienti adulti che abbiano presentato un livello sierico di eosinofili  $> 300/\text{mm}^3$  nei 12 mesi precedenti, presentino al momento della prescrizione un valore di eosinofili sierici  $> 150/\text{mm}^3$  in assenza di trattamento steroideo sistemico e abbiano presentato almeno 2 esacerbazioni asmatiche

(trattate con steroidi sistemici o che abbiano richiesto ricovero ospedaliero) nonostante terapia inalatoria massimale (definita come quella corrispondente allo step 4-5 delle linee guida GINA 2016) nei 12 mesi precedenti oppure abbiano effettuato terapia continuativa con steroidi per via orale (in aggiunta alla terapia inalatoria massimale) per almeno 6 mesi nell'anno precedente ([www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it)).

**Tab. 4. Nuovi anticorpi monoclonali proposti per il trattamento dell'asma grave, ma non ancora approvati per l'uso in età pediatrica.**

	<b>Bersaglio</b>	<b>Studi pediatrici pubblicati</b>	<b>Risultati</b>
RG7449	IgE di membrana	No	-
Ligelizumab	Recettore IgE alta affinità	No	-
Lumiliximab	IgE	No	-
Mepolizumab	IL-5	Si (età ≥12 anni)	Miglioramento funzione polmonare e qualità di vita. Riduzione numero esacerbazioni asmatiche ed eosinofili circolanti.
Reslizumab	IL-5	Si (età ≥12 anni)	Miglioramento funzione polmonare e qualità di vita. Riduzione numero esacerbazioni asmatiche ed eosinofili circolanti.
SCH55700	IL-5	No	-
Benralizumab	Subunità α recettore IL-5	No	-
MEDI-563	Subunità α recettore IL-5	No	-
Dupilumab	Subunità α recettore IL-4	No	-
AMG-317	Subunità α recettore IL-4	No	-
Pitrakinra	Subunità α recettore IL-4	No	-
Pascolizumab	IL-4	No	-
Anrukinzumab	IL-13	No	-
Lebrikizumab	IL-13	No	-
Tralokinumab	IL-13	Si (età ≥12 anni)	Buon profilo di sicurezza
GSK679586	Recettore IL-13	No	-
Daclizumab	Recettore IL-2	No	-
Canakinumab	IL-1β	No	-
MEDI-528	IL-9	No	-
Secukinumab	IL-17	No	-
Mogamulizumab	CCR4	No	-
Etanercept	TNF-α	No	-
Infliximab	TNF-α	No	-
Golimumab	TNF-α	No	-
Eculizumab	Frazione C5 complemento	No	-

**Legenda:** IL, Interleuchina; CCR, *Chemokine Receptor*; TNF, *Tumor Necrosis Factor*.

Sono attualmente disponibili soltanto dati molto limitati in pazienti di età ≥ 12 anni con esacerbazioni asmatiche gravi ricorrenti ed infiammazione eosinofila (55-57) e di conseguenza il mepolizumab non è ancora raccomandato per l'uso in età pediatrica. I risultati di questi studi indicano che il trattamento con mepolizumab può essere associato ad un miglioramento della funzionalità polmonare e della qualità di vita e ad un ridotto rischio di infiammazione eosinofila delle vie aeree e di esacerbazioni asmatiche e ad una riduzione della conta degli eosinofili.

Tuttavia, i dati attualmente disponibili nei bambini sono troppo limitati per caratterizzare il profilo di sicurezza di mepolizumab in questa popolazione, ma sembra che tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano simili a quelli osservati negli adulti. Per quanto concerne il reslizumab, sono stati riportati risultati simili al mepolizumab su funzione polmonare, qualità di vita e controllo dei sintomi (58). Il tralokinumab (precedentemente noto come CAT-354) è un anticorpo IgG<sub>4</sub> monoclonale che neutralizza specificamente l'interleuchina 13, impedendone l'interazione con i recettori IL-13Ra1 e IL-13Ra2. Dati di letteratura riportano che esso è ben tollerato negli adolescenti, con un profilo farmacocinetico simile a quello degli adulti, e pertanto è stato ipotizzato che in questa fascia d'età non sia necessario modificare la dose (59).

Altri approcci biologici sono stati tentati in adulti con asma grave, ma non vi sono studi in età pediatrica. Il masitinib, un inibitore della tirosin-chinasi che blocca il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali e del fattore di crescita derivato dalle piastrine, si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo dell'asma (60). L'SCH527123, un antagonista del recettore delle chemochine 2, determina riduzione del numero di esacerbazioni e di neutrofilii nell'espettorato (61). Infine, è stato riportato che l'interferone  $\beta$ 1a somministrato per via inalatoria è in grado di migliorare la funzione polmonare ed il consumo di farmaci per il controllo dei sintomi (62).

### *Termoplastica bronchiale*

La termoplastica bronchiale comporta l'applicazione di calore, generato da radiofrequenze, alle vie aeree attraverso un catetere inserito in un broncoscopio flessibile allo scopo di ridurre la massa muscolare liscia delle vie aeree. Questa procedura non è attualmente approvata in età pediatrica, ma è stata utilizzata in popolazioni selezionate di adulti con asma persistente moderato-severo nonostante il trattamento con CSI e broncodilatatori a lunga durata d'azione. Nonostante sia stato riportato che la termoplastica bronchiale determini miglioramento del controllo dell'asma (63, 64) e della qualità di vita (65), una meta-analisi ha dimostrato che la procedura offre benefici clinici modesti (66). Le linee guida ATS/ERS per l'asma grave raccomandano che la termoplastica bronchiale sia eseguita in pazienti adulti con asma grave esclusivamente nel contesto di studi approvati da un comitato etico (7).

## CONCLUSIONI

La complessità ed eterogeneità dell'asma cronico grave suggerisce che l'identificazione di fenotipi specifici e di conseguenza l'individuazione di una terapia personalizzata potrebbero fornire risultati clinici migliori con ridotto rischio di effetti collaterali. Infatti, un approccio terapeutico guidato dal fenotipo di asma grave potrebbe offrire in futuro il vantaggio di un trattamento individualizzato e preciso. Se da un lato le terapie emergenti hanno mostrato risultati promettenti negli adulti, il ruolo di questi agenti nei bambini rimane ancora poco chiaro, in quanto sicurezza, tollerabilità ed efficacia non sono state studiate. L'obiettivo finale della ricerca è quello di migliorare i trattamenti esistenti ed emergenti e di far progredire verso la medicina personalizzata per l'asma grave.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60: 547-552.
- (2) Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. *Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study*. Allergy 2008; 63: 1054-1060.
- (3) Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. *Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative*. Eur Respir J 2010; 36: 196-201.
- (4) Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. *Severe childhood asthma: a common international approach?* Lancet 2008;372: 1019-1021.
- (5) Fitzpatrick AM, Stephenson ST, Brown MR, et al. *Systemic corticosteroid responses in children with severe asthma: phenotypic and endotypic features*. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 410-419.
- (6) Hedlin G. *Management of severe asthma in childhood--state of the art and novel perspectives*. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25:111-121.
- (7) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014; 43: 343-373.
- (8) *BTS/SIGN British guideline on the management of asthma*. 2016. Available at: [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk).
- (9) *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- (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) Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INFants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study*. Lancet 2006; 368: 754-762.
- (12) O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. *Severe exacerbations and decline in lung function in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 19-24.
- (13) Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. *Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma*. Eur Respir J 2009; 34: 1052-1059.
- (14) Cohen J, Postma DS, Douma WR, et al. *Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma*. Eur Respir J 2011; 37: 532-540.
- (15) Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. *Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma*. Eur Respir J 2008; 31: 1213-1220.
- (16) Price D, Small I, Haughney J, et al. *Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients*. Prim Care Respir J 2013; 22: 439-448.
- (17) Price D, Thomas M, Haughney J, et al. *Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extra-fine- or larger-particle formulation for asthma*. Respir Med 2013;107:987-1000.
- (18) Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, et al. *Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2: CD005309.
- (19) Robroeks CM, van de Kant KD, van Vliet D, et al. *Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:601-7.
- (20) Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. *Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD010352.

- (21) Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. *High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma*. N Engl J Med 1991; 324: 585-589.
- (22) ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. *"Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 601-605.
- (23) Cates CJ, Karner C. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD007313.
- (24) Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, et al. *Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 578-585.
- (25) Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. *Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357: 2007-2011.
- (26) Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. *Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice*. Thorax 2000; 55: 837-841.
- (27) Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. *Allergen immunotherapy: a practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol 2011;127: S1-55.
- (28) Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics 2013; 131: 1155-1167.
- (29) Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. *Sublingual immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8: CD011293.
- (30) Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. *Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide*. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1218-1225.
- (31) Montella S, Baraldi E, Cazzato S, et al. *Severe asthma features in children: a case-control online survey*. Ital J Pediatr 2016; 42 :9.
- (32) Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, et al. *Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyper-responsiveness in patients with asthma*. Eur Respir J 2004; 23: 714-717.
- (33) Bush A. *Phenotype specific treatment of asthma in childhood*. Paediatr Respir Rev 2004; 5: S93-101.
- (34) Jaffe A, Bush A. *Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease*. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 464-473.
- (35) Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K, et al. *Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy*. Pediatrics 2010; 125: 1255-1258.
- (36) *Federal Drug Administration Advisory for Omalizumab*. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm093373.htm>.
- (37) *European Medicines Agency: assessment report for Xolair*. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human\\_med\\_001162.jsp&mid=W-Cob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=W-Cob01ac058001d124).
- (38) 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: 1005-1015.
- (39) Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. *Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey*. Eur Respir J 2013; 42: 1224-1233.
- (40) Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. *Omalizumab for asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003559.
- (41) Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. *Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma*. Eur Respir J 2015; 46: 856-869.
- (42) Rodrigo GJ, Neffen H. *Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 551-556.

- (43) Lowe PJ, Renard D. *Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE*. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 306-310.
- (44) Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. *Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control*. Respir Med 2014; 108: 571-576.
- (45) Busse WW, Trzaskoma B, Omachi TA, et al. *Evaluating Xolair persistency of response after long-term therapy (XPORT)*. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: A6576.
- (46) Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. *Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 441-450.
- (47) Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. *A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma*. Eur Respir J 2017; 49: : 1601100.
- (48) Hamelmann E, Vogelberg C, Szefer SJ. *Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents*. Expert Opin Pharmacother 2017; 18: 305-312.
- (49) Szefer SJ, Murphy K, Harper T 3rd, et al. *A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma*. J Allergy Clin Immunol 2017;; S0091-6749.
- (50) Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. *Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults*. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1068-1074.
- (51) Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, et al. *Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells*. Eur Respir J 2012; 40: 122-132.
- (52) Sugihara N, Kanada S, Haida M, et al. *24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol*. Respir Med 2010; 104: 1629-1637.
- (53) Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. *Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia*. N Engl J Med 2009; 360: 985-993.
- (54) Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. *Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1125-1132.
- (55) Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. *Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2012; 380: 651-659.
- (56) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014;371: 1198-1207.
- (57) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. N Engl J Med 2014; 371: 1189-1197.
- (58) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials*. Lancet Respir Med 2015; 3: 355-366.
- (59) Baverel PG, Jain M, Stelmach I, et al. *Pharmacokinetics of tralokinumab in adolescents with asthma: implications for future dosing*. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 1337-1349.
- (60) Humbert M, de Blay F, Garcia G, et al. *Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics*. Allergy 2009;64: 1194-1201.
- (61) Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. *Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo controlled clinical trial*. Clin Exp Allergy 2012;42:1097-103.
- (62) Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, et al. *The effect of inhaled IFN- $\beta$  on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med 2014;190: 145-154.
- (63) Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. *Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1185-1191.

- (64) Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. *Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 65-70.
- (65) Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. *Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-124.
- (66) Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. *Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009910.