

# Pneumologia Pediatria

**Volume 12, n. 45**

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

**Asma e non solo...**

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

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

[www.simri.it](http://www.simri.it)

Asma pediatrico: Linee Guida a confronto <

Nuove terapie delle malattie allergiche <

Nuove tecnologie di nebulizzazione  
e raccomandazioni per l'appropriata  
somministrazione dei broncodilatatori  
e dei corticosteroidi in età pediatrica <

Il ruolo del montelukast nella terapia del wheezing  
e dell'asma in età pediatrica <



## INDICE

### SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Asma pediatrico: Linee Guida a confronto	5
<i>Asthma Guidelines for children: similarities and differences</i>	
<i>L. Terracciano, S. Arrigoni, A. Caddeo, E. Calcinai L. Dahdah, F. Ferrara</i>	
Nuove terapie delle malattie allergiche	14
<i>New treatments of allergic diseases</i>	
<i>D. Roma, E. Monteferrario, S. Graziani, L. Chini, V. Moschese</i>	
Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica	27
<i>New nebulizer technologies and recommendations for appropriate administration of bronchodilators and corticosteroids in children</i>	
<i>Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata: A. Kantar, R. Cutrera, E. Baraldi, S. Barberi, A. Boccaccino F. Cardinale, L. Indinnimeo, G.L. Marseglia, M. Miraglia Del Giudice F. Paravati, G.L. Piacentini, V.M. Ragazzo, G.A. Rossi, A. Varrichio</i>	
Il ruolo del montelukast nella terapia del wheezing e dell'asma in età pediatrica	57
<i>Montelukast therapy in preschool wheezing and pediatric asthma</i>	
<i>A. Di Marco, R. Cutrera</i>	
Congressi	63
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	68
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatrica

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

**Volume 12, n. 45 - Marzo 2012**

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 (Bergamo)

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 maggio 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,

vi presento questo numero della nostra rivista con una certa emozione perché si tratta del mio primo numero da condirettore, incarico che considero un impegno al servizio della nostra Società e per il quale confido nell'aiuto di voi tutti come autori e come attenti lettori: le vostre critiche e suggerimenti mi consentiranno di interpretare al meglio questo ruolo.

Si tratta di un numero di *Pneumologia Pediatrica* da leggere in continuità con il precedente per il tema generale trattato che è l'asma pediatrico: accanto ad articoli dedicati all'approfondimento di alcuni argomenti di terapia vi sono due contributi dedicati agli strumenti che usiamo quotidianamente nella gestione del paziente asmatico: le Linee Guida ed i dispositivi per l'aerosol terapia.

Il contributo del gruppo di Viviana Moschese offre un approfondimento delle future opzioni terapeutiche per l'asma. Si passa dalle nuove prospettive per "vecchi farmaci" all'uso di antagonisti ed inibitori della sintesi delle citochine coinvolte nella patogenesi della malattia, agli inibitori delle mastcellule, degli eosinofili, delle molecole effettrici, fino all'immunomodulazione della risposta Th1, con una metodologia di esposizione elegante, efficace, attenta alle criticità che questi trattamenti di frontiera ancora presentano copiosamente.

L'articolo di Antonio Di Marco e Renato Cutrera presenta un approfondimento sull'uso del montelukast nei bambini in età prescolare, insieme ad un approccio all'utilizzo nella pratica clinica con particolare riguardo all'eterno problema della *compliance*. Insieme allo splendido articolo di Michele Miraglia del Giudice pubblicato sul numero 44 di *Pneumologia Pediatrica*, costituiscono una vera e propria monografia (sebbene in due sezioni) su questa molecola ormai "classica" nella terapia dell'asma pediatrico, ed insostituibile in alcune indicazioni (prevenzione dell'asma virus indotto ed asma da sforzo *in primis*).

Il contributo più corposo è quello dedicato alle nuove tecnologie di nebulizzazione e alle raccomandazioni per la somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica, frutto del lavoro del Gruppo di Lavoro Terapia Inhalatoria Nebulizzata coordinato da Ahmad Kantar e da Renato Cutrera, e che ha visto impegnati (lasciatemelo dire) il fior fiore degli esperti della nostra e di altre società scientifiche. Ne è sortito un documento di elevatissimo valore, pieno di indicazioni aggiornatissime dove la rassegna delle più moderne opzioni tecnologiche è sempre affiancata da una solida rappresentazione delle problematiche nell'uso pratico dei diversi dispositivi.

Da ultimo il lavoro del Gruppo con il quale condivido le fatiche quotidiane, dedicato ad una rassegna delle principali Linee Guida per la gestione dell'asma. Nell'articolo la disamina dell'evoluzione parallela delle Linee Guida e l'analisi delle similitudini e differenze in alcuni dei principali *topic* nella diagnosi e gestione della malattia asmatica del bambino.

In conclusione un numero, ritengo, equilibrato tra opzioni terapeutiche e strumenti di terapia e gestione.

Buona lettura a tutti.

Luigi Terracciano  
terrycom1957@gmail.com



## 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 tre si riportano tutti, se sono quattro 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**

Luigi Terracciano, Sergio Arrigoni, Alessandra Caddeo, Elena Calcinai, Lamia Dahdah, Francesca Ferrara

Struttura Semplice Asma Pediatrico, Presidio Ospedaliero "Macedonio Melloni", Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico di Milano

# Asma pediatrico: Linee Guida a confronto

## *Asthma Guidelines for children: similarities and differences*

**Parole chiave:** asma pediatrico, Linee Guida GINA, NAEPP, Australia, Canada, BTS

**Keywords:** *asthma, Guideline GINA, NAEPP, Australia, Canada, BTS*

**Riassunto.** L'asma è la malattia cronica più diffusa dell'infanzia e la sua prevalenza raggiunge picchi del 30% della popolazione infantile in alcuni paesi europei. I costi globali sono molto elevati sia come qualità della vita che come costi diretti, con una spesa stimata, per l'asma pediatrico in Europa, superiore a tre miliardi di euro per anno. Le Linee Guida sull'asma, pur con differenze metodologiche, hanno finito negli anni per convergere sul concetto di gestione farmacologica mirata al controllo della flogosi e dei sintomi e si sono arricchite negli ultimi anni con sezioni pediatriche. La terapia di fondo si è dimostrata in grado di ottenere il controllo della malattia anche se questo obiettivo rimane in ampia parte della popolazione un target non raggiunto, in tutto il mondo. In questo articolo analizziamo l'evoluzione delle Linee Guida negli anni e confrontiamo alcuni dei concetti guida su cui esse si basano (GINA, NAEPP, Australia, Canada, BTS).

*Accettato per la pubblicazione il 2 maggio 2012.*

Corrispondenza: Luigi Terracciano: Struttura Semplice Asma Pediatrico, Presidio Ospedaliero "Macedonio Melloni", Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, via M. Melloni 52, 20129 Milano; e-mail: terrycom1957@gmail.com

### Introduzione

L'asma è la malattia cronica più diffusa dell'infanzia e la sua prevalenza raggiunge picchi del 30% della popolazione infantile in alcuni paesi europei [1]. In Italia circa il 13% dei bambini è affetto da asma con un incremento contenuto ma costante [2]. I costi globali della patologia asmatica sono molto elevati sia in termini di qualità della vita che di costi diretti economici, con una spesa stimata, per l'asma pediatrico in Europa, superiore a 3 miliardi di euro per anno [3]. I costi sono proporzionalmente maggiori per i livelli di maggiore severità della malattia [4-5] e negli ultimi decenni si è affermata la consapevolezza della necessità di un approccio alla terapia che consenta la riduzione della morbilità e quindi dei costi, oltre a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Per rendere il più possibile uniforme l'approccio

alla diagnosi ed alla terapia dell'asma in molti paesi, enti governativi e società scientifiche hanno sviluppato delle Linee Guida che, con alcune differenze metodologiche e di approccio, hanno finito negli anni per convergere sul concetto di gestione farmacologica mirata al controllo della flogosi e dei sintomi. Solo negli ultimi anni nelle Linee Guida sono state sviluppate delle apposite sezioni pediatriche, che sono andate poi differenziandosi anche per età affinando i concetti diagnostici e terapeutici per i pazienti più piccoli. La terapia di fondo, con steroidi inalatori, broncodilatatori *long-acting* e antagonisti dei leucotrieni si è dimostrata in grado di ottenere il controllo della malattia anche se questo obiettivo rimane in ampia parte della popolazione un target non raggiunto, in tutto il mondo [6-7].

In questo articolo analizziamo l'evoluzione di alcune delle principali Linee Guida e confrontiamo alcuni concetti guida su cui esse si basano, relativamente all'asma nei pazienti pediatrici di età superiore ai cinque anni: GINA (*Global INitiative for Asthma*), NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*), Australia, Canada, BTS (*British Thoracic Society*)-UK.

### Evoluzione storica delle Linee Guida sull'asma pediatrico

In generale le Linee Guida rispondono ad uno schema teorico che possiamo sintetizzare in quattro punti: essere basate sulla migliore evidenza scientifica; essere diffuse capillarmente ed implementate nella pratica clinica; essere concretamente di beneficio ai pazienti (cioè puntare a degli obiettivi rilevanti per il paziente); ed essere regolarmente aggiornate. Le prime Linee Guida per l'asma furono emanate nel 1989 in Australia [8], negli anni successivi seguirono Linee Guida in Canada, USA, Regno Unito (UK) e internazionali come le GINA. Inizialmente le Linee Guida per l'asma erano dedicate esclusivamente agli adulti ma negli anni Novanta sono comparse le prime sezioni dedicate all'asma pediatrico che sono ormai presenti in tutte le ultime versioni pubblicate (*Tabella 1*). In un primo tempo tutte le Linee Guida si basavano sull'opinione di esperti ma tutte quelle trattate in questo articolo ed in vigore attualmente sono *evidence-based*.

#### Linee Guida australiane

Sono state le prime ad essere emanate e, per quanto limitate a quattro pagine, introdussero il concetto della necessità di azioni programmate, in sequenza, per la gestione del paziente asmatico, secondo un programma in sei passi riportati nella *Tabella 2*. Le Linee Guida sono state capillarmente diffuse,

**Tabella 1** Cronologia delle principali Linee Guida (LG) per l'asma.

1989	Prima emissione	GINA, Australia
1990	Prima emissione	Canada BTS-UK
1991	Prima emissione	NAEPP
1992	Revisione	BTS-UK
1995	Revisione	GINA, Canada
1996	Revisione	Australia
1997	Revisione	NAEPP, BTS-UK
1998	Aggiornamento	Australia
1999	Revisione	Canada
2000	Revisione	Australia
2001	Aggiornamento	Canada
2002	Aggiornamento	NAEPP
2002	Revisione	GINA
2003	Emissione LG pediatriche	Canada
2003	Revisione	BTS
2004	Aggiornamento pediatrico	Canada
2005	Emissione LG pediatriche	GINA
2006	Aggiornamento	BTS-UK
2006	Revisione	Australia, GINA
2007	Revisione	NAEPP
2008	Revisione	BTS-UK
2009	Revisione	BTS-UK
2009	Aggiornamento	GINA
2010	Aggiornamento	GINA
2011	Revisione	BTS-UK
2011	Aggiornamento	GINA
2012	Revisione	BTS-UK
2012	Aggiornamento	Canada

utilizzando anche i mezzi radiotelevisivi, e aggiornate regolarmente, fino all'ultima versione dell'*Asthma Management Handbook*, pubblicata nel 2006 e disponibile *on-line* [9]. Nella *Tabella 3* la comparazione della struttura delle Linee Guida elencate.

#### Linee Guida canadesi

Dopo le prime Linee Guida canadesi del 1990, la revisione del 1995 stabilì alcuni punti fondamentali

**Tabella 2** I passi fondamentali delle Linee Guida per l'asma sono già presenti nelle prime Linee Guida australiane (1989).

- Rivalutazione regolare e frequente della severità dell'asma
- Uso ottimale dei farmaci
- Educazione per i pazienti sull'evitare i fattori scatenanti
- Sviluppo ed istruzione dei pazienti sul piano individualizzato di gestione dell'asma
- Educazione dei pazienti sulla malattia asmatica
- Rivalutazione regolare dello stato della malattia da parte di un medico

**Tabella 3** Confronto delle sezioni specifiche contenute nelle principali Linee Guida.

Sezione	Australia 2006	Canada 2012 (update)	BTS Sign 2012	GINA 2011	NAEPP 2007
Diagnosi e valutazione	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Fattori scatenanti	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Educazione del paziente	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Evitamento degli allergeni	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Farmacologia	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Immunoterapia	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Device per l'inalazione	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Considerazioni speciali	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Gestione delle riacacerbazioni	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Implementazione	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Organizzazione ed erogazione delle cure	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Obiettivi della gestione	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
Gestione asma difficile	No	Sì	Sì	Sì	No

quali l'importanza della prevenzione, la ricerca del controllo ottimale, il controllo dei fattori scatenanti, la necessità di individuare il livello minimo di terapia efficace per il mantenimento del controllo, l'educazione del paziente, l'importanza dei *device* e la necessità di un approccio *evidence-based* standardizzato alla gestione delle riacacerbazioni in ambiente ospedaliero. La revisione del 1999 introdusse anche per la prima volta una metodologia *evidence-based* per la produzione delle Linee Guida, basata su cinque livelli di evidenza, e delle raccomandazioni in ogni singola sezione del documento. L'ultimo aggiornamento [10] emanato nel 2012 contiene quesiti specifici per l'asma pediatrico ed usa una metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) per le raccomandazioni [11].

### Linee Guida nel Regno Unito

Parallelamente a quelle canadesi ed australiane, alla fine degli anni Ottanta furono sviluppate le prime Linee Guida per il Regno Unito [12] basate su un approccio progressivo nella gestione della malattia. Inoltre era presente una sezione dedicata alla gestione dell'attacco acuto nei dipartimenti ospedalieri con un algoritmo del trattamento, specifiche istruzioni per il ricovero in terapia intensiva,

e le indicazioni alla dimissione. Negli anni successivi si sono arricchite di una sezione pediatrica e sono arrivate attualmente alla versione 2012, disponibile *on-line* [13]. Tra le novità dell'ultima versione una sezione dedicata alle situazioni particolari (adolescenza, gravidanza, asma difficile, asma occupazionale, asma acuto in gravidanza) ed una dedicata alla metodologia di valutazione della qualità dell'evidenza.

### Linea Guida GINA

Le Linee Guida GINA sono nate alla fine degli anni Ottanta per superare gli approcci locali o nazionali e fornire una Linea Guida che, partendo dalla migliore evidenza scientifica disponibile, consentisse di adattare le procedure e le prassi alle condizioni sia organizzative che economiche dei paesi del mondo. Il programma GINA è stato realizzato come una collaborazione tra la World Health Organization ed il National Heart, Lung and Blood Institute of the United States National Institutes of Health. Il documento, che è stato revisionato nel 2002 e nel 2006 e viene aggiornato ogni anno [14], contiene sezioni dedicate all'epidemiologia, patogenesi, prevenzione, diagnosi, classificazione, terapia, riacacerbazioni, educazione del paziente, implementazione, considerazioni economiche, ed

una specifica sezione sull'asma pediatrico a partire dai sei anni. Nel 2010 un'apposita Linea Guida per i bambini di età inferiore ai cinque anni è stata emanata come completamento delle Linee Guida GINA [15].

### Linee Guida USA

Nel 1989 il National Heart, Lung and Blood Institute fondò il NAEPP Expert Panel con lo scopo di produrre delle Linee Guida sull'asma, che videro la luce nel 1991. Si trattava di un consensus che si è poi arricchito ed evoluto metodologicamente passando ad una struttura *evidence-based* nella seconda edizione del 1997 (EPR2, *Expert Panel Report 2*), attraverso un sostanziale aggiornamento nel 2002 fino ad una revisione ulteriore nel 2007, con una metodologia pienamente *evidence-based* (EPR3) [16]. L'EPR3 contiene specifiche sezioni per le fasce di età 0-4 anni, 5-11 anni e dai dodici anni in poi.

### Le Linee Guida a confronto

Nei paragrafi seguenti sono analizzati alcuni aspetti selezionati nelle diverse Linee Guida, relativamente ai bambini di età superiore a cinque anni.

#### Approccio evidence-based

Tutte le cinque Linee Guida utilizzano un metodo *evidence-based*, classificando la Letteratura secondo una scala che vede al primo posto gli studi randomizzati controllati (RCT, *randomised controlled trial*) ed all'ultimo posto l'opinione degli esperti. Nella *Tabella 4* sono riportati i livelli di evidenza

utilizzati. Questo approccio, pur nella sua assoluta correttezza, è alla base di uno dei principali problemi delle Linee Guida: la difficoltà di applicare pienamente nella popolazione generale i concetti e le prescrizioni [17]. Difatti, gli RCT che vengono classificati come massimo livello di evidenza, hanno il problema di essere disegnati per avere la massima validità interna e ridurre al minimo le variabili confondenti. Essi sono quindi caratterizzati da una grande omogeneità delle popolazioni e dei parametri, e questo limita la possibilità di estendere i risultati alla popolazione generale [18] che offre un panorama di notevole eterogeneità nelle condizioni e nei parametri. Per converso gli studi osservazionali, soprattutto se condotti su popolazioni molto ampie, possono raggiungere livelli di evidenza molto buoni [19], con il vantaggio di essere più vicini alla realtà operativa di medici e pazienti, ovviando al suddetto problema [20] (*Tabella 4*).

#### Definizione di asma

L'approccio alla definizione di asma è diverso nelle Linee Guida analizzate.

Le Linee Guida GINA definiscono l'asma in un'apposita sezione indicandone le caratteristiche di malattia cronica, infiammatoria, con iperreattività bronchiale, caratterizzata da episodi recidivanti di broncospasmo e tosse con limitazione del flusso aereo spesso (ma non sempre) reversibile spontaneamente o con la terapia. La stessa definizione viene mantenuta pressoché invariata nelle Linee Guida australiane e nelle NAEPP.

**Tabella 4** Confronto della classificazione dei livelli di evidenza nelle principali Linee Guida (nel sistema GRADE il parere degli esperti non è considerato un livello di evidenza).

	Australia 2006	Canada 2012 (update)	BTS Sign 2012	GINA 2011	NAEPP 2007
<b>Livelli di evidenza</b>	I	1A/1B	1++/1+	A	A
	II	1C	1-/2++	B	B
	III-1/2/3	2A/2B/3	2+/2	C	C
	IV	NA	3/4	D	D
<b>Grado della raccomandazione</b>	A	Forte	A	A	A
	B	Forte	B	B	B
	C	Debole	C	C	C
	D	NA	D	D	D

Le Linee Guida canadesi 2012 condividono in gran parte la definizione ma il concetto di reversibilità non viene mantenuto, mentre il ruolo della flogosi nella genesi e nel mantenimento della condizione viene ulteriormente enfatizzato fino all'affermazione "L'infiammazione ed i suoi effetti sulla struttura e la funzione delle vie aeree sono considerati uno dei principali meccanismi che conducono allo sviluppo ed alla persistenza dell'asma" [traduzione del primo Autore].

Da ultimo le Linee Guida BTS-UK non definiscono l'asma: il problema di una chiara definizione viene affrontato nella sezione sulla diagnosi che inizia con l'affermazione: "La diagnosi d'asma è clinica; non esiste una definizione standardizzata del tipo, severità o frequenza dei sintomi e neanche dei risultati delle indagini. L'assenza di una definizione "gold standard" significa che non è possibile formulare raccomandazioni chiare ed *evidence-based* su come fare una diagnosi d'asma" [traduzione del primo Autore]. Viene quindi privilegiata nelle ultime Linee Guida BTS-UK una definizione operativa, a cui dare di volta in volta evidenza clinica e strumentale, piuttosto che una definizione statica ancorata a concetti e parametri che poi nei singoli casi sono talvolta difficilmente riconducibili all'evidenza clinica e alla realtà operativa del medico.

### Diagnosi di asma

Tutte le Linee Guida contengono dettagliate sezioni sulla diagnosi di asma. La diagnosi si basa sulla storia clinica, sull'esame fisico, e su valutazioni oggettive e strumentali. Tutte le tecniche necessarie (*skin prick test*, spirometria, dosaggio dell'ossido nitrico, qualità della visita, metodiche di immagine, test di laboratorio) sono ampiamente illustrate e definite nel loro ruolo in tutte le Linee Guida, anche se alcune dedicano alla valutazione spirometrica un maggior livello di dettaglio (NAEPP,

GINA, BTS). Tutte le Linee Guida riportano un accurato elenco delle possibili diagnosi differenziali. In generale le Linee Guida si basano sul concetto di severità della malattia, più rilevante nella fase diagnostica iniziale, e di controllo durante la fase di *follow-up*. Questi due concetti si sono evoluti e sono ormai strettamente correlati così che in alcune Linee Guida (GINA, BTS-UK) il concetto di severità non viene più definito alla diagnosi come caratteristica immutabile della malattia nel singolo paziente, ma discende direttamente dal livello di terapia necessario al controllo della malattia e quindi segue le fluttuazioni della severità e della risposta ai trattamenti che sono peculiari della malattia asmatica. Nella *Tabella 5* sono riportate le principali analogie e differenze nella valutazione della severità, del controllo e degli *step* di terapia.

### Controllo ambientale

I fattori ambientali rivestono una fondamentale importanza nella gestione dell'asma e questo concetto si è andato via via arricchendo passando dalla semplice riduzione dell'esposizione agli allergeni nei pazienti allergici, fino al controllo dell'esposizione a inquinanti, fumo di sigaretta, muffe (composti organici volatili ed altre sostanze correlate), ed alla valutazione delle tecniche, dispositivi e metodiche per il controllo dell'esposizione e del microclima domestico. Le Linee Guida BTS-UK affrontano il problema ambientale nella sezione sulla terapia non farmacologica, in una miscellanea di argomenti con una suddivisione in terapia, profilassi primaria e profilassi secondaria, enfatizzando in particolare la necessità di evitare l'esposizione al fumo passivo di sigaretta insieme al suggerimento di misure ambientali volte a ridurre il carico allergenico da acari domestici. Le Linee Guida canadesi [21] sono concentrate sulla profilassi secondaria e quindi sul ruolo dell'inquinamento atmosferico,

**Tabella 5** Gradi di severità, controllo e livelli di terapia dell'asma nelle diverse Linee Guida.

	Australia 2006	Canada 2012 (update)	BTS Sign 2012	GINA 2011	NAEPP 2007
<b>Livelli di severità</b>	3	5	Correlati alla terapia	4, Correlati alla terapia	4, Correlati alla terapia
<b>Livelli di controllo</b>	Attuale, con strumenti di valutazione	Attuale, con parametri definiti	Attuale con indicazioni alla terapia	Attuale, con strumenti di valutazione	Attuale, con strumenti di valutazione
<b>Livelli di terapia</b>	6	5	5	5	6

dell'esposizione al fumo passivo e ad inquinanti chimici, così come sull'esposizione ad allergeni in ambiente scolastico, domestico e ludico. Le Linee Guida australiane nella sezione relativa al controllo ambientale sono focalizzate sugli aspetti di prevenzione primaria (dieta, allergeni, animali, fumo) mentre il rapporto tra fumo passivo, allergeni e controllo dell'asma viene affrontato in apposite sezioni dedicate. Le Linee Guida GINA 2011 dedicano una specifica sezione (capitolo 4, sezioni 2 e 3) nella quale i rapporti tra asma ed ambiente sono affrontati in termini di identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio e di prevenzione dei sintomi e delle riacutizzazioni asmatiche. Nelle Linee Guida NAEPP si trova la più estesa sezione dedicata all'argomento, con un'accurata rassegna dei rapporti tra malattia, comorbidità, livelli di esposizione ai fattori ambientali e metodologie per limitare l'esposizione.

#### Gestione farmacologica: terapia di fondo

Tutte le cinque Linee Guida condividono due aspetti fondamentali: la necessità di una terapia di fondo quotidiana, prescritta con una metodologia basata sul controllo dei sintomi e sulla modificazione dei dosaggi in base al livello di controllo; il ruolo centrale ed insostituibile degli steroidi inalatori nella terapia di fondo dell'asma, fornendo ampia e robusta evidenza a supporto. Vi sono delle lievi differenze nei livelli di terapia (come descritto nella *Tabella 5*), così come nei criteri di passaggio tra vari *step*, e nel passaggio cruciale dalla monoterapia con steroidi (a diversi dosaggi) a quella combinata con altri farmaci, per i pazienti non controllati in monoterapia con ICS (*Inhaled Corticosteroids*, corticosteroidi inalatori). In particolare nei pazienti non controllati con un basso dosaggio di steroidi inalatori l'alternativa tra l'aumento del dosaggio degli steroidi inalatori *versus* l'aggiunta di un *beta2 long acting* o di un antileucotrienoico è trattata con attenzione in tutte le Linee Guida. Le BTS-UK raccomandano l'aggiunta di un *beta2 long acting* come prima scelta, riservando l'incremento di dosaggio dello steroide come seconda opzione; la stessa raccomandazione è contenuta nelle Linee Guida GINA, mentre nelle NAEPP le due opzioni sono parimenti raccomandate. Diversamente, quelle australiane e le ultime Linee Guida canadesi raccomandano nei bambini tra i 6 ed i 12 anni non controllati con un basso dosaggio di ICS il passaggio ad un dosaggio

medio, riservando l'aggiunta di LABA (*Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonists*) a quelli non controllati con dosaggio medio di steroidi inalatori. Per i pazienti di età superiore ai 12 anni anche le Linee Guida canadesi concordano con le altre sull'opzione di *step-up* con ICS+LABA. Tutte le Linee Guida hanno un'ampia sezione dedicata ai possibili effetti collaterali della terapia, in particolare quella steroidea ma non solo, con indicazione dei livelli di terapia raggiunti i quali è necessario mettere in atto misure di monitoraggio del rischio (in particolare le BTS-UK).

#### Terapia della fase acuta

Tutte le Linee Guida contengono delle sezioni dedicate alla gestione dell'attacco acuto di asma, con schemi che aiutano nella valutazione di severità della riacutizzazione, indicazioni sulla terapia da eseguire a ciascun livello di severità, sul passaggio da un livello all'altro, sui fattori di rischio per attacchi potenzialmente fatali, sui criteri per il ricovero ospedaliero, sul passaggio ad un'unità di terapia intensiva e sui criteri e le modalità di dimissione a domicilio. Tutte le Linee Guida concordano sul ruolo cruciale del salbutamolo come farmaco di pronto intervento per le riacutizzazioni asmatiche e degli steroidi sistemici per gli episodi di maggiore severità. Inoltre tutte trattano dei farmaci aggiuntivi (ipratropio, magnesio, teofillina, etc.) utilizzabili negli episodi acuti.

#### Educazione del paziente

Vi è una consolidata evidenza che il controllo dell'asma passa anche attraverso la capacità del paziente di gestire la propria malattia, e nel caso dei bambini questa capacità deve essere condivisa dai genitori e dalla famiglia, così come dagli educatori ed insegnanti ed in generale da chi si occupa del bambino asmatico. Le Linee Guida comprendono ampie sezioni dedicate all'educazione del paziente, sia riguardo all'apprendimento di abilità tecniche quali l'uso dei *device* (distanziatori, misuratori di picco di flusso, etc.) che, in generale, alla capacità di conoscere la malattia e comprenderne gli aspetti di base, alla conoscenza dei segni e sintomi della perdita di controllo e dei fattori scatenanti e delle misure per ridurre l'esposizione ed, infine, alla gestione degli episodi acuti. La gestione dell'asma mediante piani di azione personalizzati è un cardine della gestione: l'uso sistematico dei piani di azione è in grado di ridurre le visite in

Pronto Soccorso, le ospedalizzazioni [22] e di migliorare tutti gli obiettivi della gestione dell'asma [23]. Tutte le cinque Linee Guida forniscono un esempio di piano di gestione dell'asma, dettagliato e modificabile in base alle capacità dei pazienti ed all'esperienza del medico.

### Circostanze speciali

I pazienti asmatici incontrano lungo la vita circostanze particolari che rendono necessari dei cambiamenti nelle strategie di gestione. Le Linee Guida analizzate prevedono, in grado e misura diversa, alcune di queste situazioni e ne illustrano le principali caratteristiche. Le Linee Guida NAEPP hanno sezioni dedicate all'asma in gravidanza e alle evenienze chirurgiche per i pazienti asmatici, quelle canadesi hanno capitoli sull'asma negli anziani e in gravidanza, le Linee Guida australiane affrontano l'asma occupazionale, la gravidanza, l'asma degli anziani ed alcune delle comorbidità. Il recente aggiornamento delle BTS-UK si è arricchito di un intero capitolo sulle circostanze speciali, trattando dell'asma negli adolescenti, in gravidanza, nel parto e nell'allattamento, e dell'asma occupazionale. Le Linee Guida GINA offrono la più completa rassegna delle circostanze speciali, comprendendo la gravidanza, gli interventi chirurgici, l'asma occupazionale e le principali comorbidità con appositi paragrafi sulla rinosinusite, il reflusso gastroesofageo, l'asma da aspirina, la poliposi nasale e l'anafilassi.

### Conclusioni

Le Linee Guida per l'asma hanno quasi venticinque anni e nonostante alcune differenze legate ad aspetti locali (le BTS e quelle australiane sono rivolte principalmente alle cure primarie in quei paesi, mentre le GINA e le NAEPP sono più universali) si sono evolute sviluppando una notevole convergenza negli aspetti di diagnosi e trattamento e fornendo così un importante corpo dottrinale a quanti si occupano di asma, ancor di più se confrontate con le raccomandazioni basate su opinioni di esperti che le hanno precedute. Tutte le cinque Linee Guida esaminate sono *evidence-based* e l'aggiornamento 2012 delle canadesi vede il debutto del GRADE nelle Linee Guida per l'asma, segnando un ulteriore avanzamento nella qualità delle raccomandazioni, anche se molto resta da fare per utilizzare pienamente il metodo GRADE [24].

Vi sono dei limiti operativi, nonostante la disponibilità di queste ottime Linee Guida, che hanno migliorato la qualità delle cure per i pazienti asmatici. Ciò è legato alla difficoltà di trasferire nella pratica clinica quotidiana, a livello di cure primarie [25], i requisiti e le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida: il tempo per la visita e l'educazione dei pazienti è spesso ridotto, non viene eseguito un numero sufficiente di test di funzionalità respiratoria, gli interventi per ridurre l'esposizione al fumo passivo sono insufficienti, non vi è una preparazione adeguata alla gestione dell'asma in ambiente domiciliare (il *training* dei medici è concentrato sulla gestione ospedaliera) [26]. Altri fattori limitanti, intrinseci alle Linee Guida, sono il focus principale sugli studi nell'adulto, le casistiche selezionate non corrispondenti ai "pazienti reali" e i sistemi di valutazione dell'evidenza rigidi e non adeguati a rappresentare i bisogni e i valori dei pazienti.

A fronte di queste limitazioni vi sono indubbi vantaggi legati alla disponibilità delle moderne Linee Guida sull'asma: la possibilità teorica di usare un linguaggio comune, una buona confidenza nel fatto di usare prassi e terapie generalmente efficaci ed utili al paziente, evitare errori legati all'autoreferenzialità delle procedure, consentire, nei limiti che abbiamo visto, una gestione uniforme dei pazienti, la possibilità di condividere le modalità gestionali e le terapie. Questi fattori offrono, inoltre, la possibilità di realizzare sistemi automatizzati basati su prassi condivise che, permettendo di raccogliere dati uniformi anche in situazioni operative *real-life* [27], consentono di produrre dati più aderenti alla realtà clinica dei pazienti ed operativa dei medici, attraverso studi osservazionali che in un circolo virtuoso vanno a migliorare le Linee Guida stesse. Nonostante i limiti esposti, le Linee Guida si sono sempre dimostrate capaci di migliorare la qualità di cura in contesti specialistici e, negli ultimi anni anche la qualità della cura dell'asma a livello di cure primarie [28] sta migliorando proprio per la disponibilità di buone Linee Guida, che restano il migliore strumento a nostra disposizione per la cura dei pazienti asmatici.

L'implementazione del sistema GRADE nella realizzazione delle nuove versioni delle Linee Guida sull'asma potrebbe modificare significativamente l'efficacia delle Linee Guida. Il sistema GRADE consente di integrare RCT e studi osservazionali (più congruenti con la realtà operativa) per una

maggior corrispondenza tra dati sperimentali e *real-life*, senza scadimenti nella qualità dei dati e quindi nella forza delle raccomandazioni. Il sistema GRADE consente di integrare valori e preferenze dei pazienti con le evidenze in modo da permettere a medici e pazienti di condividere obiettivi e

valori e migliorare la condivisione degli obiettivi. È lecito attendersi che questi aspetti conducano automaticamente ad una maggiore adesione alle Linee Guida sia da parte dei medici che dei pazienti con uno spiccato miglioramento della qualità delle cure e della qualità di vita dei pazienti.

## Bibliografia

1. Asher M, Montefort S, Björkstén B, and the ISAAC Phase Three Study Group\*. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
2. Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al.; Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *La prevalenza di asma e allergie nei bambini e adolescenti italiani: i risultati del progetto SIDRIA-2*. *Epidemiol Prev* 2005; 29 (2 Suppl): 24-31.
3. van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Detmar SB. *Evaluation of cost of disease: Assessing the burden to society of asthma in children in the European Union*. *Allergy* 2005; 60: 140-149.
4. Schramm B, Ehlken B, Smala A, et al. *Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study*. *Eur Respir J* 2003; 21: 116-122.
5. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. *Asthma severity and medical resource utilisation*. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-729.
6. Weinberger M. *Seventeen Years of Asthma Guidelines: Why Hasn't the Outcome Improved for Children?* *J Pediatr* 2009; 154: 786-788.
7. Rabe KF, Adachi M, Lai CKV. *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.
8. Woolcock AJ, Rubinfeld A, Seale P. *The Australian asthma management plan*. *Med J Aust* 1989; 151: 650-653.
9. *Asthma Management Handbook 2006*. Disponibile su <http://www.nationalasthma.org.au>. Ultimo accesso il 2/5/2012.
10. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al.; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. *Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults*. *Can Respir J* 2012; 19 (2): 127-164.
11. Terracciano L, Brozek J, Compalati E, et al. *GRADE system: new paradigm*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (4): 377-383.
12. *Guidelines for management of asthma in adults: I-chronic persistent asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign*. *BMJ* 1990; 301: 651-653.

- 13.** *BTS/SIGN Asthma Guideline: 2011*. Disponibile su <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>. Ultimo accesso il 2/5/2012.
- 14.** *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2011)*. Disponibile su [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Ultimo accesso il 2/5/2012.
- 15.** Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr. *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger*. *Pediatric Pulmonology* 2011; 46: 1-17.
- 16.** National Asthma Education and Prevention Program (2007). *Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma (NIH publication No. 08-4051)*. Bethesda, MD: National Institute of Health. Disponibile su <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. Ultimo accesso il 2/5/2012.
- 17.** Dahlén SE. *Asthma Treatment Guidelines Meet the Real World*. *N Engl J Med* 2011; 364: 1769-1770.
- 18.** Bjermer L. *Evidence-based recommendations or "Show me the patients selected and I will tell you the results"*. *Respir Med* 2006; 100 (Suppl 1): S17-S21.
- 19.** Concato J, Shah N, Horwitz RJ. *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1887-1892.
- 20.** Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al.; GRADE Working Group. *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (12): 1311-1316.
- 21.** MD Loughheed, C Lemièrè, SD Dell, et al. *Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults*. *Can Respir J* 2010; 17 (1): 15-24.
- 22.** Osman LM, Abdalla MI, Beattie JA, et al. *Reducing hospital admission through computer supported education for asthma patients*. *BMJ* 1994; 308 (6928): 568-571.
- 23.** Shames RS, Sharek P, Mayer M, et al. *Effectiveness of a multicomponent self-management program in at-risk, school-aged children with asthma*. *Ann Allergy Asthma, Immunol* 2004; 92 (6): 611-618.
- 24.** Schunemann HJ. *Guidelines 2.0: Do No Net Harm - The Future of Practice Guideline Development in Asthma and Other Diseases*. *Curr Allergy Asthma Rep* (2011) 11: 261-268.
- 25.** Cloutier MM, Wakefield DW. *Translation of a pediatric asthma management program into a community in Connecticut*. *Pediatrics* 2011; 127: 11-18.
- 26.** Weinberger M. *NHLBI asthma guidelines: No benefit for patients?* *Pediatr Pulmonol* 2011 Nov 11. [E-pub ahead of print]. doi: 10.1002/ppul.21593.
- 27.** Shapiro A, Gracy D, Quinones W, et al. *Putting guidelines into practice: improving documentation of pediatric asthma management using a decision-making tool*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165 (5): 412-418.
- 28.** Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, et al. *Changes in primary care prescribing patterns for paediatric asthma: a prescribing database analysis*. *Arch Dis Child* 2011 May 19 [E-pub ahead of print].

*Davide Roma, Emanuela Monteferrario, Simona Graziani, Loredana Chini, Viviana Moschese*

Allergologia e Immunologia Pediatrica - Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

# Nuove terapie delle malattie allergiche

## *New treatments of allergic diseases*

**Parole chiave:** asma allergico, anti-IgE, immunoterapia, anti-citochine, immunomodulatori, anticorpi monoclonali

**Keywords:** *allergic asthma, anti-IgE antibodies, immunotherapy, anti-cytokine, immunomodulators, monoclonal antibodies*

**Riassunto.** Negli ultimi anni la prevalenza delle malattie allergiche è aumentata considerevolmente, soprattutto nelle nazioni altamente industrializzate (> 20%) e, attualmente, l'asma è una delle patologie più diffuse nel mondo (prevalenza stimata circa 300 milioni di individui affetti). Purtroppo la maggior parte dei farmaci è in grado di controllare i sintomi ma non di modulare la disregolazione immunologica che è alla base delle malattie allergiche. Negli ultimi trent'anni sono stati introdotti sul mercato solo pochi nuovi farmaci (gli anti-leucotrieni e l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE), che intervengono sulla risposta di tipo Th2, ritenuta finora la maggiore responsabile dell'infiammazione allergica. Recentemente la ricerca ha aperto un nuovo scenario che coinvolge le citochine di tipo Th1 e Th17 ed il sistema dell'immunità innata come attori del processo infiammatorio asmatico e allergico. Queste nuove conoscenze suggeriscono un promettente ruolo terapeutico di molecole che hanno come target specifiche citochine. Scopo di tale articolo è quello di presentare un aggiornamento sulle nuove terapie delle malattie allergiche con particolare riferimento all'asma, patologia estremamente complessa ma con rilevante impatto nella nostra società.

*Accettato per la pubblicazione il 26 aprile 2012.*

Corrispondenza: Viviana Moschese, Allergologia ed Immunologia Pediatrica - Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, viale Oxford 81, 00133 Roma; e-mail: moschese@med.uniroma2.it

### Introduzione

Negli ultimi anni la prevalenza delle malattie allergiche è globalmente aumentata ma, nonostante numerosi studi e numerose ipotesi, non sono state evidenziati sicuri fattori causali in grado di giustificare tale aumento. Probabilmente la difficoltà di identificare specifiche cause eziologiche dipende sia dalla genesi multifattoriale della patologia allergica sia dalla complessa e non completamente chiarita disregolazione immunologica alla base di tale processo [1].

Tra le diverse malattie allergiche un ruolo predominante viene ricoperto dall'asma. L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie respiratorie con elevata diffusione (circa 300 milioni di persone in tutto il mondo) e con prevalenza in aumento, specialmente nella popolazione pediatrica [2]. Studi epidemiologici condotti nella popolazione americana [3] hanno rivelato che il 47,8% degli accessi ai dipartimenti americani di emergenza

è dovuto all'asma. Inoltre circa 500 mila ricoveri all'anno sono causati dall'asma e, di questi, ben il 34,6% coinvolge la popolazione con età inferiore ai 18 anni. I Center for Disease Control and Prevention (CDC) americani hanno calcolato che, nella fascia di età compresa tra i 5 e i 17 anni, l'asma è responsabile di una perdita di 10 milioni di giorni di scuola e di una perdita economica di 726 milioni di dollari per la mancata attività lavorativa dei genitori [3]. Tali stime non si discostano dalla situazione degli altri Paesi industrializzati.

Attualmente lo scopo principale della terapia anti-asmatica è quello di garantire un miglior controllo dei sintomi, riducendo il rischio di future esacerbazioni. Le attuali Linee Guida raccomandano un approccio graduale che prevede un aumento del numero, della frequenza e della dose del farmaco in base alla gravità fino ad un adeguato controllo della sintomatologia [4].

Da un punto di vista terapeutico è di particolare interesse come soltanto quattro nuovi farmaci, appartenenti a due nuove classi, siano stati introdotti sul mercato in questi ultimi trent'anni. Una classe è costituita dagli anti-leucotrieni a cui appartengono lo zafirlukast, il montelukast e lo zileuton, l'altra è rappresentata dall'anticorpo monoclonale anti-Immunoglobuline E (anti-IgE), omalizumab. Gli altri nuovi prodotti immessi sul mercato nel corso degli anni sono nuove formulazioni di farmaci comunemente utilizzati (steroidi inalatori,  $\beta_2$ -agonisti, anticolinergici ed associazioni varie) [5] (Tabella 1). Le versioni avanzate di queste "vecchie" classi di farmaci hanno lo scopo di garantire una maggiore specificità ed efficacia nonché una maggiore facilità di utilizzo al fine di incrementare e migliorare la *compliance* dei pazienti. Purtroppo però i farmaci di cui disponiamo non risolvono problemi come: bassa *compliance* per paura di possibili effetti collaterali indotti da una prolungata terapia con cortisonici o broncodilatatori a lunga durata d'azione; peggiore accettazione dei farmaci

somministrati per via inalatoria rispetto a quelli somministrati per via orale; frequente ricomparsa dei sintomi alla sospensione della terapia; mancato controllo ottimale nel 5-10% dei pazienti, nonostante la regolare assunzione della terapia. Da ciò consegue la necessità di trovare nuove terapie farmacologiche che agiscano sui meccanismi immunologici alla base delle patologie allergiche.

Numerosi studi hanno dimostrato come fattori genetici, ambientali ed epigenetici possano predisporre e contribuire all'estrema eterogeneità dell'asma [6-8]. Un ben noto fattore predisponente è rappresentato dall'atopia. Tuttavia nonostante il 50% della popolazione risulti atopica, solo una piccola percentuale sviluppa asma. Questo ci indica che la risposta a fattori di rischio è ciò che determina lo sviluppo della malattia in soggetti predisposti. Attualmente nel classificare i diversi fenotipi dell'asma sono state considerate le cellule infiammatorie che, attraverso la secrezione di citochine e molecole pro-infiammatorie, svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi di tale malattia.

**Tabella 1** Linea del tempo dei farmaci approvati per la commercializzazione dalla Food and Drug Administration, USA. Modificata da [5].

LINEA DEL TEMPO

	Pre-1900	1900-1949	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010
Steroidi			Cortisone	Desametasone	Beclometasone (1972)	Flunisolide (1982)	Fluticasone (1996) Budesonide (1997)	Ciclesonide (2008) Mometasone (2008)	?
B-agonisti	Ma huang Efedrinaa	Adrenalina	Isopreterenolo (1951)	Salbutamolo (1968)			Salmeterolo (1994)	Formeterolo (2001)	?
Anti-colinergici	Atropa belladonna Datura stramonium Atropina sigarette					Ipratropio (1986)		Tiotropio (2004)	?
Altri	Caffè nero	Teofillina Aminofillina		Cromoglicato (1967)	Nedocromile (1979)		Zafirlukast (1996) Zileuton (1996) Montelukast (1998)	Omalizumab (2003)	?

È stato osservato che mentre le cellule di tipo Th2 e le corrispondenti citochine predominano nelle forme di asma lieve-moderata, le cellule Th1, Th2 e Th17 sembrano implicate nelle forme di asma severo steroido-resistente. Inoltre, recentemente è stato valutato un possibile coinvolgimento di cellule dell'immunità innata (neutrofili, macrofagi, cellule *natural killer*, cellule dendritiche, cellule della muscolatura liscia) in quanto responsabili della secrezione di numerose citochine tra cui quelle polarizzanti le cellule T. Grazie a queste nuove conoscenze sono stati creati nuovi farmaci che hanno come *target* specifiche citochine. Purtroppo i *trial* clinici attualmente disponibili presentano delle limitazioni: assenza di *biomarker* specifici indicativi dell'attività e dell'efficacia del farmaco; studi effettuati soprattutto su modelli murini; pochi dati di efficacia nell'uomo. Tuttavia l'immunomodulazione promette nuove strade terapeutiche per controllare i processi patologici chiave delle malattie allergiche.

Di seguito verranno discusse le principali novità riguardanti non solo i "vecchi" farmaci ma anche i farmaci immunomodulanti finora studiati nei pazienti con asma.

### Prospettive future per i "vecchi" farmaci

I corticosteroidi rappresentano la pietra miliare della terapia dell'asma. Diversi corticosteroidi inalatori sono oggi disponibili per l'utilizzo clinico. Tutti presentano la stessa efficacia clinica ma differenze in termini di proprietà farmacodinamiche e di esposizione sistemica. Poiché i pazienti con asma severo richiedono elevate dosi di corticosteroidi inalatori, la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di nuove molecole con minori effetti collaterali. Ad esempio, la ciclesonide è uno steroide di recente introduzione (indicato nei bambini maggiori di 12 anni e negli adulti) che presenta minimi effetti sistemici in quanto è direttamente attivato nella forma farmacologicamente attiva des-ciclesonide dalle esterasi presenti nel tessuto polmonare con una minima attivazione a livello dell'orofaringe [9]. Questo lo rende particolarmente adatto, ad alte dosi, nella terapia dell'asma severo. I corticosteroidi inalatori sono oggi somministrati attraverso *device* contenenti come propellenti idrofluoroalcano 134a al posto del clorofluorocarbene; ciò permette di ottenere microparticelle che si depositano

nelle vie aeree periferiche [10], maggiormente interessate dal processo infiammatorio dei pazienti con asma severo.

Gli steroidi "dissociati" cercano di separare il meccanismo alla base degli effetti collaterali da quello responsabile dell'effetto farmacologico. Questa separazione è teoricamente possibile sulla base del fatto che gli effetti collaterali derivano fondamentalmente da un meccanismo di trans-attivazione e dal legame dei recettori dei glucocorticoidi con il DNA; al contrario, gli effetti farmacologici derivano dal meccanismo non genomico di trans-repressione dei fattori di trascrizione [11]. Gli steroidi "dissociati" sono stati disegnati in modo da possedere una spiccata azione di trans-repressione rispetto alla trans-attivazione dei fattori di trascrizione con un ottimo rapporto tra costi e benefici [12].

I broncodilatatori giocano un ruolo importante nel ridurre i sintomi nei pazienti con asma severo ed attualmente i LABA (*Long Acting Beta-adrenoceptor Agonist*, broncodilatatori a lunga durata di azione) sono i broncodilatatori di scelta in associazione con i corticosteroidi. I broncodilatatori sono essenziali nella terapia dell'asma perché risolvono e prevengono l'ostruzione bronchiale. Esistono tuttavia dubbi circa la sicurezza dei LABA ma soprattutto è stato osservato un aumento delle riacutizzazioni severe e della mortalità che consegue al loro utilizzo senza l'associazione con i corticosteroidi. Non si hanno dati evidenti di rischi aumentati se utilizzati in formulazione con i corticosteroidi [13-14]. Tali osservazioni hanno indotto a cercare nuove classi di broncodilatatori, in particolare gli analoghi del peptide vasoattivo intestinale e gli agonisti dei canali del potassio il cui impiego terapeutico non è consentito data la spiccata azione vasodilatatrice. Recentemente negli studi sperimentali sui modelli murini è stato dimostrato che gli agonisti dei recettori del sapore amaro (TAS2Rs), quali chinina, cloroquina e saccarina, determinano il rilassamento *in vitro* delle cellule muscolari lisce delle vie aeree in maniera maggiore dei  $\beta_2$ -agonisti, aumentando il rilascio locale degli ioni calcio. Tale spiccata azione broncodilatatrice nei topi potrebbe essere il risultato di un'intrinseca minore sensibilità ai  $\beta_2$ -agonisti. Pertanto, sono necessarie ulteriori valutazioni nell'uomo per poter verificare l'applicabilità di questa nuova promettente classe di farmaci nella terapia dell'asma. Altre nuove molecole ad azione broncodilatatrice

in corso di valutazione sono gli agonisti selettivi dei recettori delle prostaglandine EP4 che potrebbero indurre broncodilatazione senza indurre tosse, quest'ultima causata dal legame con i recettori EP3 presenti sulle terminazioni nervose sensitive [15].

### Le terapie antinfiammatorie e l'immunomodulazione: la svolta del futuro?

Nel processo infiammatorio dell'asma sono coinvolti più di cento mediatori, rendendo quindi impossibile bloccare la sintesi o il recettore di un solo mediatore per ottenere un valido effetto terapeutico. I corticosteroidi inalatori sono altamente efficaci in quanto sopprimono la sintesi di numerosi mediatori infiammatori ma nei pazienti con asma grave è necessario aggiungere un mediatore antagonista per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Inoltre, l'infiammazione presente in alcuni pazienti con asma severo è prevalentemente neutrofila e in questo gruppo di pazienti potrebbe essere molto più efficace agire sui mediatori dei neutrofili (Figura 1).

Le citochine, svolgendo un ruolo fondamentale nell'infiammazione cronica e nel rimodellamento bronchiale, sono ritenute *target* terapeutici importanti, soprattutto nei pazienti resistenti al trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatori [16]. Poiché, fino a poco tempo fa, si pensava che l'infiammazione allergica fosse maggiormente sostenuta dalle citochine di tipo Th2, la gran parte dei farmaci disponibili agisce su un *pattern* di tipo Th2. In realtà la ricerca attuale si sta focalizzando sulle citochine di tipo Th1 e Th17. Le cellule Th17, infatti, non solo sono maggiormente implicate nei pazienti con asma severo che presentano un *pattern* infiammatorio di tipo neutrofilo, ma sembrano contribuire anche alla resistenza agli steroidi in questi pazienti [15].

### La terapia anti-citochine Th2

Durante lo sviluppo delle malattie allergiche le cellule effettrici di tipo Th2 producono sia le tradizionali citochine quali l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 e l'IL-13, sia citochine con un'azione pro-infiammatoria quale l'IL-25, l'IL-31 e l'IL-33 [16-19]. Sono stati realizzati anticorpi specifici contro di esse o i loro recettori ma, poiché esistono numerosi meccanismi ridondanti, potrebbe risultare terapeuticamente inefficace bloccare il processo infiammatorio con

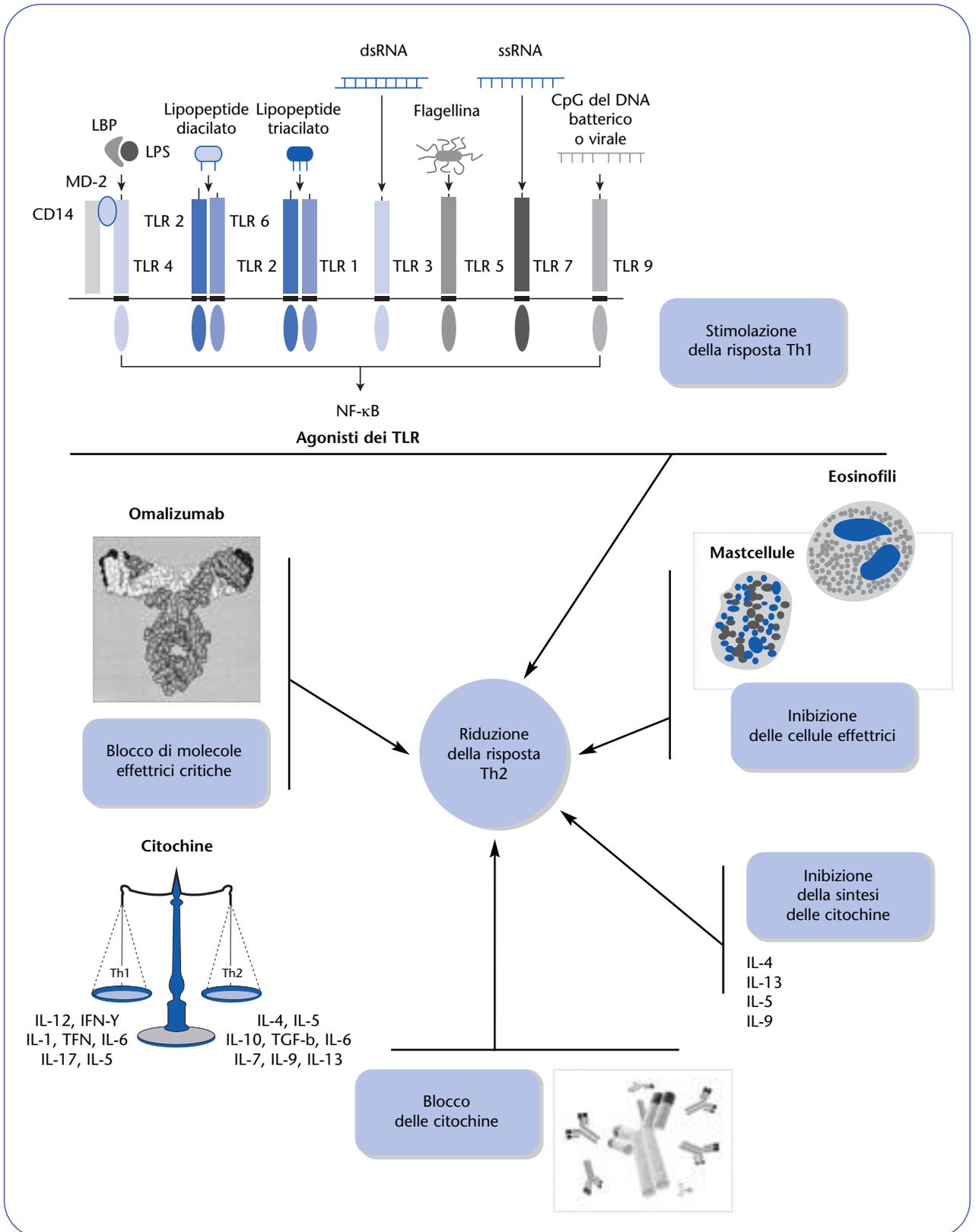
l'inibizione selettiva di una sola citochina. Inoltre, l'inibizione delle citochine può avere effetti terapeutici ma può anche determinare la comparsa di effetti collaterali imprevisi come osservato per gli antagonisti di altre citochine, quali l'IL-2 ed il TNF- $\alpha$ .

### Antagonisti dell'IL-4

L'IL-4 è una citochina prodotta dalle cellule Th2, attivata dai mastociti e dagli eosinofili, implicata nella differenziazione delle cellule Th2 e responsabile della soppressione delle cellule Th1 [20]. Tale citochina promuove lo *switching* isotipico per la produzione di IgE, la crescita e lo sviluppo dei mastociti ed il reclutamento degli eosinofili, contribuisce al mantenimento della risposta infiammatoria agli antigeni ed alla produzione dell'eotassina [21-23]. Sia l'IL-4 che l'IL-13 inducono i loro effetti attraverso il recettore IL-4 $\alpha$ /IL-13Ra1. In vari *trial* clinici l'utilizzo del recettore solubile ricombinante umano IL-4R $\alpha$  (altrakincept), realizzato al fine di bloccare l'interazione tra l'IL-4 e lo specifico recettore naturale, ha mostrato una ridotta efficacia nei pazienti con asma moderato-persistente a causa della biodegradazione e della ridotta biodisponibilità nelle vie aeree [24]. Altrettanto deludente si è dimostrata l'inibizione dell'IL-4 mediante un anticorpo monoclonale specifico completamente umanizzato (pascolizumab), pertanto attualmente l'attenzione è rivolta alla possibile realizzazione di farmaci la cui azione possa bloccare non solo l'IL-4 ma anche l'IL-13, citochina ad essa correlata nella regolazione della produzione di IgE [25]. Attualmente è stata realizzata la molecola pitrakinra, una variante ricombinante umana dell'IL-4 che blocca il recettore IL-4R $\alpha$ , comune all'IL-4 ed all'IL-13, e riduce in maniera significativa la risposta ritardata agli antigeni inalatori nei pazienti con asma moderato quando viene somministrato per via sottocutanea o per via inalatoria. Un ampio *trial* clinico è attualmente in corso con questa proteina ed è stato visto che nell'uomo determina un significativo miglioramento del (volume espiratorio forzato in 1 secondo) FEV<sub>1</sub> ed una riduzione degli attacchi acuti di asma [26]. Altri inibitori dell'IL-4R $\alpha$  sono in studio anche se i risultati nell'asma severo sono deludenti.

### Antagonisti dell'IL-13

L'IL-13 è una citochina di tipo Th2 con degli importanti effetti nella patogenesi dell'asma in particolare nel processo infiammatorio allergico, nella persistenza dell'infiammazione eosinofila, nel



**Figura 1** Strategie di immunomodulazione delle patologie allergiche. LPS, lipopolisaccaride; IL, interleuchina; TLR, recettori TL; dsRNA, RNA a doppio filamento; ssRNA, RNA a filamento singolo; CpG, citosina-fosfato-guanina; LBP, proteina legata all'LPS. Modificata da [36].

rimodellamento delle vie aeree e nello sviluppo dell'iperreattività bronchiale. L'IL-13 agisce non solo sulle cellule infiammatorie ma anche su quelle strutturali implicate nella patogenesi dell'asma [27]. Pertanto, l'inibizione della sua attività può rappresentare un'importante strategia terapeutica nel trattamento delle patologie allergiche, ma soprattutto dell'asma. Gli studi sugli inibitori dell'IL-13 riportati in Letteratura hanno mostrato, nel modello murino e nelle scimmie, una riduzione dell'infiammazione bronchiale. Attualmente, molti antagonisti dell'IL-13 hanno completato gli studi di fase II tuttavia molti risultati ancora non sono stati pubblicati. Recentemente è stato osservato che pazienti con patologia asmatica non controllata, nonostante la terapia corticosteroidica, presentano elevati livelli sierici di IL-13, è stato pertanto ipotizzato che tale citochina possa essere responsabile della comparsa di resistenza. Infatti è stato osservato che l'IL-13 induce la produzione, da parte delle cellule epiteliali bronchiali, di periostina, una proteina della matrice cellulare che contribuisce al rimodellamento bronchiale. Un recente studio sul lebrikizumab, un inibitore dell'IL-13 che ha completato gli studi di fase II, ha mostrato una maggiore efficacia di tale antagonista nei pazienti con elevati livelli di periostina che potrebbe, quindi, essere considerata un nuovo possibile *marker* predittivo della risposta terapeutica.

### Inibitori della sintesi delle citochine

L'asma è caratterizzata dall'infiltrazione delle cellule infiammatorie (eosinofili, linfociti T e mastcellule) responsabili della produzione di numerose citochine. Attualmente la ricerca farmacologica si è quindi indirizzata all'individuazione di molecole in grado, non solo di inibire l'azione delle citochine implicate nel processo infiammatorio allergico, ma di bloccare anche la sintesi inducendo così una immunomodulazione nei meccanismi allergici.

#### Suplatast tosilito

Il suplatast tosilito è un farmaco introdotto in Giappone nel 1995 ed approvato in questo Paese da 17 anni nel trattamento dell'asma moderato-severo. Le Linee Guida giapponesi del 2006 per la prevenzione ed il trattamento dell'asma lo classificavano come "inibitore delle citochine Th2" [28] ma tale definizione non è in grado di spiegare in modo esaustivo il complesso meccanismo d'azione di questo farmaco. Infatti sarebbe più appropriato

definirlo come "regolatore dei meccanismi immunologici" [29]. Lo sviluppo di questa molecola si basò sulla scoperta della capacità di immunomodulazione da parte di composti contenenti zolfo. A tale proposito gli studi sperimentali *in vitro* ed *in vivo* nel modello murino hanno dimostrato che il suplatast è in grado di inibire la produzione di IgE, senza interferire sulla produzione delle IgG e delle IgM [30]. Tuttavia, nell'uomo tale azione è molto più modesta e, nel corso degli anni, sono stati identificati altri effetti, sebbene i meccanismi che li determinino non siano ancora completamente noti. Il suplatast inibisce la produzione di IL-4 e IL-5 da parte delle cellule Th2 riducendo così l'infiltrazione eosinofila tissutale, la conta degli eosinofili nel siero ed i livelli di proteine cationiche eosinofile sia nel sangue che nell'espettorato. Tali azioni determinano una riduzione dell'iperreattività bronchiale e, conseguentemente, della sintomatologia nei soggetti allergici con asma moderato [31]. Inoltre il suplatast inibisce la formazione delle cellule calciformi (*globet cells*), non solo riducendo la produzione di IL-4 ma anche bloccando la produzione di IL-13 [30]. Queste evidenze sono supportate da un recente studio, in cui è stata valutata l'efficacia della terapia a lungo termine con suplatast comparata a quella inalatoria con fluticasone sia durante il trattamento che dopo due anni di terapia. In questo studio si è osservato un miglioramento del picco di flusso espiratorio (PEF) e del FEV<sub>1</sub> ed una riduzione dei sintomi sia nei soggetti trattati con suplatast che in quelli trattati con fluticasone confermando la possibilità di eseguire la monoterapia con suplatast nel trattamento a lungo termine dell'asma moderato [31]. L'attività antinfiammatoria del suplatast è stata infatti paragonata a quella degli steroidi inalatori e, nei pazienti in terapia con alte dosi di steroidi, l'associazione di tale molecola ha permesso una riduzione del dosaggio di questi farmaci [32]. Infine, è stato dimostrato che tale molecola è sicura anche nei pazienti di età inferiore ai tre anni e può essere somministrata per lunghi periodi [33]. Si può dunque affermare che questo farmaco potrebbe avere un ruolo decisivo nel trattamento della patologia asmatica. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per meglio definirne i meccanismi d'azione.

#### Antagonisti dell'OX40L

L'OX40L, originariamente definito glicoproteina 34 dalton (GP34), ed il suo recettore, l'OX40,

appartengono rispettivamente alla superfamiglia dei TNF (*Tumor Necrosis Factor*, fattori di necrosi tumorale) e dei recettori del TNF. L'OX40L è espresso sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene come macrofagi, cellule dendritiche e cellule endoteliali, ma anche sui linfociti B e T. In assenza di IL-12, le cellule dendritiche attivate dalla linfopoietina stromale timica (*Thymic Stromal Lymphopoietin*, TSLP) up-regolano l'OX40L, il quale si lega all'OX40 e determina non solo la differenziazione cellulare in senso Th2 ma anche l'espansione delle cellule di memoria [34]. Pertanto l'OX40L svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'infiammazione Th2 mediata e conseguentemente nell'asma e nelle patologie allergiche. Recenti studi hanno dimostrato che nei topi transgenici privi di OX40L la comparsa di asma dopo stimolazione allergenica è notevolmente più bassa rispetto ai topi *wild-type* [35]. L'inibizione di OX40L potrebbe rappresentare, quindi, una nuova importante strategia terapeutica nel trattamento delle patologie allergiche. Ad oggi, l'unico farmaco inibitore di questo ligando è l'R0498991, un anticorpo monoclonale umanizzato, per la cui somministrazione sottocutanea nei soggetti con rinite allergica sono in corso *trial* clinici di fase II. Attualmente, è ancora in fase di studio la formulazione endovenosa per attenuare la risposta bronchiale allergene-mediata nei soggetti asmatici [36].

### Inibitori delle molecole effettrici

La scoperta delle IgE da parte di Ishizaka, Bennich e Johansson è stata una pietra miliare nel mondo dell'Allergologia. L'identificazione di questa classe di immunoglobuline come mediatori dell'infiammazione delle vie aeree nelle patologie allergiche ha indotto non solo a sviluppare nuovi strumenti diagnostici, ma anche ad identificare nuove opzioni terapeutiche, come gli anticorpi monoclonali anti-IgE, nel trattamento di tali patologie [37].

L'omalizumab rappresenta attualmente l'unico anticorpo monoclonale anti-IgE approvato per il trattamento dell'asma. Il suo meccanismo d'azione, però, può rivelarsi una promettente opzione terapeutica anche per altre patologie allergiche come la rinite allergica, la dermatite atopica, l'allergia alimentare e l'orticaria [38]. L'omalizumab è un anticorpo monoclonale che lega la porzione

Fc delle IgE, prevenendo l'attivazione dei recettori per le IgE presenti sui mastociti basofili e sulle cellule dendritiche e, conseguentemente, riduce il rilascio dei mediatori implicati nelle reazioni allergiche. L'omalizumab è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration, USA) come terapia aggiuntiva in pazienti con età superiore ai 12 anni con asma persistente severo, elevati livelli sierici di IgE ed una sintomatologia asmatica poco controllata dai corticosteroidi inalatori. Viene somministrato per via sottocutanea ogni due o quattro settimane, sulla base dei valori di IgE totali [36]. Tuttavia la durata del trattamento ed il dosaggio nel tempo non sono ancora ben definiti a causa dei pochi dati clinici disponibili. È stato visto che pazienti con una concentrazione sierica di IgE compresa tra 70 e 300 IU/mL mostrano una buona risposta ma, purtroppo, non sono ancora disponibili *marker* per monitorare la risposta terapeutica. Nonostante ciò, numerosi *trial* clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'omalizumab nel ridurre la dose di mantenimento degli steroidi orali ed inalatori e nel ridurre le riacutizzazioni nei pazienti adulti e pediatrici con asma severo [15]. Inoltre sono stati osservati anche miglioramenti significativi nel PEF e nel FEV<sub>1</sub> [39]. Attualmente i pazienti con asma intrinseco sono esclusi dal trattamento con omalizumab ma è stata recentemente riportata una produzione locale di IgE [40]. Sono necessari, pertanto, ulteriori studi per chiarire la possibile efficacia di tale farmaco anche in questo gruppo di pazienti.

L'omalizumab trova applicazione anche nel trattamento di altre condizioni allergiche quali la rinite stagionale, in cui è stato osservato un miglioramento dei sintomi ed una riduzione del ricorso agli antistaminici. Risultati incoraggianti sono riportati anche per il trattamento della rinite perenne in pazienti adulti e pediatrici e sono attualmente in corso diversi *trial* di fase II per il trattamento della rinosinusite cronica [36, 41].

Sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab, è attualmente in corso un *trial* di fase I su un nuovo anticorpo monoclonale (*anti-M1 prime*) che agisce a livello del *pathway* di produzione delle IgE. Esso si lega al segmento M1 della membrana delle IgE all'interno delle cellule B, prima che producano le IgE circolanti [36].

### Inibitori dei mediatori lipidici

Nel processo infiammatorio sono implicati numerosi mediatori, in particolare nell'asma grave è stata osservata un'aumentata produzione di prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). Attualmente sono in corso studi sugli antagonisti del recettore della PGD<sub>2</sub> (*DP2 receptor* o, altrimenti detto, CRTH<sub>2</sub>), quali l'AMG-853, l'OC000459 e l'MK-7246, che hanno dimostrato una buona efficacia clinica nel trattamento dell'asma e della rinite. Uno studio sull'OC000459, condotto in pazienti che non avevano eseguito terapia con steroidi, non ha dimostrato un incremento nella funzione polmonare ma solo una piccola riduzione nei sintomi. Le PGD<sub>2</sub> attivano anche i recettori DP1, che mediano la broncodilatazione e favoriscono la polarizzazione Th<sub>2</sub>; per questo motivo una doppia inibizione DP1/DP2 potrebbe essere maggiormente efficace, come pure l'inibizione della PGD-sintetasi potrebbe provocare il blocco della sintesi di PGD<sub>2</sub> e quindi prevenire gli effetti broncostrittori mediati dal recettore dei trombociti sulle cellule della muscolatura liscia [42].

### Inibitori degli effettori Th2

Tradizionalmente la risposta immunitaria legata all'infiammazione allergica è considerata di tipo prevalentemente Th<sub>2</sub>. Le mastcellule e gli eosinofili attivati rispettivamente dalle IgE e dall'IL-5, giocano un ruolo fondamentale nella fisiopatologia delle patologie allergiche e quindi dell'asma, per tale motivo sono state studiate diverse molecole che tendono a bloccare la cascata di eventi immunologici che consegue al rilascio dei loro mediatori.

### Inibitori delle mastcellule

Il blocco delle mastcellule è stato per lungo tempo l'obiettivo per la progettazione di nuovi farmaci. I cromoni si sono dimostrati ottimi farmaci nel bloccare l'attivazione delle mastcellule in seguito all'esercizio fisico e all'esposizione agli allergeni; purtroppo la loro breve durata d'azione (12 ore) ne ha reso impossibile l'impiego per il controllo a lungo termine. Il vero meccanismo d'azione dei cromoni non è ancora stato individuato; probabilmente agiscono a livello della superficie delle mastcellule intervenendo sui canali ionici del cloro, mimando l'azione del diuretico furosemide.

Ulteriori studi sulla loro farmacodinamica potrebbero portare allo sviluppo di farmaci con una maggiore durata d'azione [42].

È noto che la sopravvivenza delle mastcellule sia favorita dall'interazione tra il recettore c-Kit e il fattore delle cellule staminali (*Stem Cell Factor*, SCF). Il blocco farmacologico sia dell'SCF sia del c-Kit è stato dimostrato efficace nel controllo dell'asma in studi condotti su modelli animali, suggerendo che questo pathway possa essere un ottimo *target* per lo sviluppo di nuovi farmaci. Ad esempio l'anticorpo monoclonale anti-cKit mastinib è in grado di ridurre i sintomi in pazienti con asma severo [43].

La tirosina-chinasi syk è un enzima intracellulare attivato dal legame delle IgE legate sulla membrana delle mastcellule che porta al rilascio dei mediatori preformati e alla sintesi dei mediatori lipidici [44]. Recentemente Stenon e collaboratori hanno dimostrato l'efficacia di un oligodeossinucleotide antisense anti-syk (syk ASO), somministrato per via inalatoria, nella riduzione della contrazione della muscolatura liscia tracheale e dell'infiammazione polmonare [45]. L'inibitore di syk RI 12, somministrato per via intranasale, ha inoltre dimostrato la sua efficacia nella riduzione dei sintomi della rinite stagionale [46]. Pertanto sono in studio nuove molecole con efficacia maggiore e somministrazione per via inalatoria. Il vantaggio di tale via risiede nella minore possibilità di causare effetti collaterali sistemici dovuti al fatto che syk è ampiamente distribuita anche nelle cellule immunitarie e nervose [42]. Questi risultati possono fornire una base per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

### Inibitori dell'infiammazione eosinofila

Diverse molecole, tra cui gli inibitori delle citochine, gli immunomodulanti e gli inibitori delle molecole di adesione, sono state sviluppate con lo scopo di bloccare l'infiammazione eosinofila. TPI-ASM8 è una molecola somministrata per via inalatoria contenente due oligonucleotidi antisense modificati: uno bloccante la chemochina CCR3, l'altro la catena comune  $\beta$  del recettore del GM-SCF, dell'IL-3 e dell'IL-5. Nell'asma moderato TPI-ASM8 si è dimostrato efficace nel ridurre la risposta infiammatoria precoce e l'ipereosinofilia [47]. TPI-ASM8 ha dimostrato di possedere un effetto

sinergico con la budesonide per via inalatoria nel ridurre i livelli di proteina 1 chemiotattica per i monociti (MCP-1) e di IL-13 nel liquido di lavaggio bronchiolo-alveolare nel modello murino dimostrando la possibilità di utilizzare tale molecola come terapia aggiuntiva nell'asma. A tal proposito, alla fine del 2010 è stato avviato uno studio di fase II del TPI-ASM8 nei pazienti con asma moderato [36]. L'IL-5 è fondamentale nella differenziazione e maturazione degli eosinofili nel midollo osseo e nel loro ingresso in circolo. Diversi inibitori dell'IL-5 sono attualmente in studio, tra essi il mepolizumab e il reslizumab. Gli studi sui modelli sperimentali, che hanno fornito dei risultati incoraggianti, non hanno trovato pieno riscontro nei *trial* condotti sull'uomo, dove si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'ipereosinofilia solo in un piccolo gruppo di soggetti [48].

### Immunomodulazione della risposta Th1

L'immunoterapia, introdotta da Noon e Freeman circa un secolo fa, si è dimostrata una strategia terapeutica importante nella riduzione dei sintomi e del consumo dei farmaci nella patologia allergica. L'immunoterapia si è infatti dimostrata efficace nella rinite allergica, nell'asma allergico e nell'allergia al veleno di imenotteri [49]. Il meccanismo d'azione dell'immunoterapia consiste nella riduzione della risposta Th2 associata alla stimolazione di quella Th1, attraverso l'induzione delle cellule T regolatorie [50]. Queste cellule inibiscono la risposta infiammatoria allergica attraverso il rilascio dell'IL-10 e del TGF- $\beta$ . L'IL-10 determina lo *shift* dalle IgE allergene specifiche in IgG4, mentre il TGF- $\beta$  aumenta i livelli di IgA allergene specifiche. Con l'immunoterapia l'aumento della produzione stagionale delle IgE è ridotta, mentre è aumentata la produzione delle IgG4 protettive allergene specifiche. La somministrazione sottocute (SCIT), pur essendo efficace, non si è rivelata scevra di rischi per i pazienti. Per questo motivo, negli ultimi anni, sono state individuate nuove forme di immunoterapia specifica [49]. Un'importante opzione terapeutica si è dimostrata l'aggiunta dell'omalizumab alla SCIT. L'omalizumab riduce la comparsa delle reazioni allergiche durante la SCIT [51] e determina un migliore controllo dei sintomi della rinite [52]. I pazienti con asma severo sono maggiormente

suscettibili allo sviluppo di effetti collaterali durante la SCIT ed il pretrattamento con omalizumab si è dimostrato efficace nella riduzione di tali eventi avversi, permettendo il raggiungimento della dose di mantenimento in un numero superiore di pazienti rispetto al gruppo di controllo [53], anche se restano dubbi sul mantenimento della efficacia dell'omalizumab dopo la sua sospensione dal momento che la SCIT viene continuata ancora per 3-5 anni [49]. I recettori Toll-like (*Toll-Like Receptors*, TLR) sono recettori appartenenti al sistema immunitario innato essenziali per la risposta nei confronti di specifiche molecole dei patogeni e per l'induzione di una risposta mediata dalle cellule Th1 e T regolatorie [54].

Le endotossine quali LPS (LipoPoliSaccaride) sono agonisti dei TLR4. I TLR9 riconoscono invece le sequenze nucleotidiche non metilate CpG, presenti nei DNA batterici [49]. Nel tempo sono state sviluppate numerose strategie per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia utilizzando tali agonisti, infatti la presenza degli agonisti dei TLR aumenta l'immunogenicità dell'ITS (ImmunoTerapia Specifica) senza peraltro aumentarne l'allergenicità, migliorando così il rapporto costo-beneficio soprattutto per quanto riguarda la SCIT [36]. La forma inalatoria di un agonista del TLR9, tolaba, è stata studiata nei soggetti asmatici. Anche se il trattamento con tolaba aumenta in maniera significativa i livelli di IFN- $\gamma$ , esso non attenua la risposta infiammatoria precoce e tardiva dopo l'esposizione all'allergene e non vi è una significativa riduzione del numero degli eosinofili nell'espettorato e dell'espressione dei geni Th2 [55]. Un'altra molecola, CYT003-QbG10, ha dimostrato, in un *trial* clinico di fase II, di essere ugualmente efficace rispetto ai corticosteroidi inalatori [36].

### Nuova "luce" sul rimodellamento bronchiale

Il rimodellamento bronchiale è un processo fondamentale nella riduzione della funzionalità respiratoria nei pazienti con asma cronico. L'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi inalatori non interviene nell'arresto dei meccanismi di ipertrofia della muscolatura liscia e di fibrosi sub-epiteliale [56]. La severità dell'asma ed il grado di riduzione della funzionalità bronchiale è inoltre direttamente proporzionale alla massa muscolare peribronchiale [57]. È stato suggerito che il rimodellamento

bronchiale sia il risultato di una complessa interazione tra le cellule immunitarie e le cellule strutturali bronchiali guidata da una rete di citochine e fattori di crescita, tra cui il TGF- $\beta$  e l'IL-13 [58-59]. Dhoerty e collaboratori hanno focalizzato la loro attenzione sul ligando della famiglia dei TNF LIGHT (ligando inducibile correlato alla linfotossina che compete con il mediatore degli Herpes virus legante la glicoproteina D per l'ingresso nelle cellule T; anche chiamato TNFSF14) che sembra guidare aspetti fondamentali della infiammazione in corso di asma e del rimodellamento bronchiale nei modelli murini di asma. Questi autori hanno dimostrato che il blocco o l'assenza di LIGHT determina la riduzione della fibrosi subepiteliale, dell'ipertrofia ed iperplasia della muscolatura liscia e dell'iperreattività bronchiale senza intervenire sul numero degli eosinofili nelle vie respiratorie. Hanno inoltre osservato che il rimodellamento bronchiale governato dalla cascata di LIGHT è estremamente dipendente dalla produzione del TGF- $\beta$  e dell'IL-13, rispettivamente ad opera dei macrofagi e degli eosinofili. Queste osservazioni fanno ipotizzare che LIGHT possa essere un ottimo *target* farmacologico per il trattamento del rimodellamento bronchiale, possibilità estremamente importante dal momento che attualmente non esistono farmaci efficaci che intervengono specificamente nei meccanismi di tale rimodellamento [56].

## Conclusioni

Dai numerosi dati provenienti dalla Letteratura si evince che esistono diversi fenotipi di asma severo e che ciascuno di essi richiederebbe un diverso approccio terapeutico al fine di ottenere il migliore controllo della patologia asmatica. L'analisi di ampie banche dati provenienti dai pazienti adulti e pediatrici è attualmente agli inizi nell'identificazione di questi fenotipi. Fondamentale per questo scopo si è rivelata l'identificazione di *marker* biologici in grado di individuare dei sottofenotipi terapeutici di

asma in vista di una Medicina sempre più personalizzata. Ad esempio, pazienti i cui sintomi non vengono controllati da una dose elevata di steroidi inalatori e presentano ipereosinofilia, con frequenti riacutizzazioni, potrebbero beneficiare di una terapia anti-IL-5 con il reslizumab o il mepolizumab. Così come, un paziente che presenti un'importante componente neutrofila alla base dell'infiammazione potrebbe giovare di una terapia antinfiammatoria costituita dagli inibitori delle PDE4, della p38 MAPK, o dagli antagonisti del CXCR2 [15].

Le molecole citate come esempio in questa *review* sono state utilizzate in *trial* clinici eseguiti nella maggioranza dei casi in pazienti adulti o sperimentate nei modelli animali. L'esecuzione di *trial* clinici in ambito pediatrico, fortemente promossa dal Paediatric Committee nato in seno all'EMA (European Medicines Agency) nel 2007, porterà inevitabilmente ad un miglioramento della qualità di vita dei bambini con asma grave. Fino ad oggi, l'assenza di studi condotti sui bambini, in attesa dei risultati provenienti dalle sperimentazioni eseguite negli adulti, ha reso sempre più lontane nuove possibilità terapeutiche in Pediatria. Infatti, se da una parte gli studi sugli adulti possono fornire delle importanti informazioni, dall'altra non bisogna dimenticare che i bambini presentano profili di farmacocinetica e farmacodinamica differenti, per cui i farmaci possono essere assorbiti, distribuiti ed eliminati in modo diverso, risultando talvolta tossici alle dosi impiegate con sicurezza in età adulta [60].

In conclusione, i dati della Letteratura, allo stato attuale, dimostrano che l'identificazione di nuovi farmaci in grado di controllare l'infiammazione allergica e/o asmatica è un percorso complesso. La modulazione di un solo mediatore e recettore non sembra essere sufficiente ed efficace, per cui ulteriori studi sono necessari per trovare strumenti terapeutici in grado di regolare la risposta immunologica, soprattutto in quei pazienti con asma severo resistente al trattamento.

## Bibliografia

1. Antò JM, Pinart M, Akdis M, et al. *Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: A Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) Seminar.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 943-954.
2. Mansoli M, Fabian D, Holt S, et al. *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report.* Allergy 2004; 59: 469-478.
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. *Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. National health statistics reports; no 32.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2011. Disponibile <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr032.pdf>. Ultimo accesso: 2 maggio 2012.
4. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control.* Eur Respir J 2008; 32: 545-554.
5. Mullane K. *The increasing challenge of discovering asthma drugs.* Biochem Pharmacol 2011; 82: 586-599.
6. Morrison JFJ. *Asthma and COPD genetics and genomics: an overview.* In: Hansel TT, Barnes PJ (eds). "New drugs for asthma, allergy and COPD. Progress in respiratory research". London: Karger; 2001: 358-360.
7. Holgate ST. *A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction.* Discov Med 2010; 9: 439-447.
8. Adcock IM, Tsaprouni L, Bhavsar P, et al. *Epigenetic regulation of airway inflammation.* Curr Opin Immunol 2007; 19: 694-700.
9. Nave R. *Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide.* Clin Pharmacokinet 2009; 48: 243-252.
10. Gentile DA, Skoner DP. *New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids.* Curr Opin Pharmacol 2010; 10: 260-265.
11. Barnes PJ. *Glucocorticosteroids: current and future directions.* Br J Pharmacol 2011; 163: 29-43.
12. Schacke H, Schottelius A, Docke WD, et al. *Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects.* Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 227-232.
13. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, et al. *The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1009-1016.
14. Sears MR. *Safety of long-acting beta-agonists: are new data really required?* Chest 2009; 136: 604-607.
15. Barnes PJ. *Severe asthma: advances in current management and future therapy.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 48-59.
16. Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. *Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy.* Allergy Asthma Immunol Res 2011; 3: 11-20.
17. Akdis M. *Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more.* Curr Opin Immunol 2006; 18: 738-744.
18. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. *Functional specialization of interleukin-17 family members.* Immunity 2011; 34: 149-162.
19. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. *Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family.* Nat Rev Immunol 2010; 10: 103-110.
20. Kaiko G, Horvat J, Beagley K, et al. *Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response?* Immunology 2008; 123: 326-338.
21. Schleimer R, Sterbinsky S, Kaiser J, et al. *IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1.* J Immunol 1992; 148: 1086-1092.
22. Temann U, Prasad B, Gallup M, et al. *A novel role for murine IL-4 in vivo: induction of MUC5AC gene expression and mucin hypersecretion.* Am J Respir Cell Mol Biol 1997; 16: 471-478.
23. Hogan S, Mould A, Kikutani H, et al. *Aeroallergen-induced eosinophilic inflammation, lung damage, and airways hyperreactivity in mice can occur independently of IL-4 and allergen-specific immunoglobulins.* J Clin Invest 1997; 99: 1329-1339.

- 24.** Holgate ST. *Pathophysiology of asthma: what has our current understanding taught us about new therapeutic approaches?* J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 495-505.
- 25.** O'Byrne P, Inman M, Adelroth E. *Reassessing the Th2 cytokine basis of asthma.* Trends Pharmacol Sci 2004; 25: 244-248.
- 26.** Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. *Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies.* Lancet 2007; 370: 1396-1398.
- 27.** Brightling CE, Saha S, Hollins F. *Interleukin-13: prospects for new treatments.* Clin Exp Allergy 2010; 40: 42-49.
- 28.** Japanese Society of Allergology, Asthma Guideline Committee. *Asthma Prevention and Management Guidelines 2006.* Tokyo: Kyowa Kikaku, 2006.
- 29.** Sano Y, Yamada H. *Progress in Suplatast tosilate research.* Clin Exp Allergy 2007; 37: 970-972.
- 30.** Shim JJ, Dabbagh K, Takeyama K, et al. *Suplatast tosilate inhibits goblet-cell metaplasia on airway epithelium in sensitized mice.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 739-745.
- 31.** Shiga M, Horiguchi T, Kondo R, et al. *Long-term monotherapy with suplatast tosilate in patients with mild atopic asthma: A pilot comparison with low-dose inhaled fluticasone.* Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29: 134-142.
- 32.** Tamakoi J, Kondo M, Sakai N, et al. *Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomized study.* Lancet 2000; 356: 273-278.
- 33.** Yoshihara S, Ono M, Yamada Y, et al. *Early intervention with suplatast tosilate for prophylaxis of pediatric atopic asthma: A pilot study.* Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 486-492.
- 34.** Wang YH, Liu YJ. *OX40-OX40L interactions: a promising therapeutic target for allergic diseases?* J Clin Invest 2007; 117: 3655-3657.
- 35.** Hoshino A, Tanaka Y, Akiba H, et al. *Critical role of OX40 ligand in the development of pathogenic Th2 cells in a murine model of asthma.* Eur J Immunol 2003; 33: 861-869.
- 36.** Nguyen TH, Casale TB. *Immune modulation for treatment of allergic disease.* Immunol Rev 2011; 242: 258-271.
- 37.** Fahy JV, Boushey HA. *Targeting IgE with monoclonal antibodies: the future is now.* Clin Exp Allergy 1998; 28: 664-667.
- 38.** Kopp MV. *Omalizumab: Anti-IgE Therapy in Allergy.* Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11: 101-106.
- 39.** Soler M, Matz J, Townley R, et al. *The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics.* Eur Resp J 2001; 18: 254-261.
- 40.** Mouthuy J, Detry B, Sohy C, et al. *Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 206-214.
- 41.** Hanf G, Noga O, O'Connor A, et al. *Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response.* Eur Respir J 2004; 23: 414-418.
- 42.** Barnes PJ. *New therapies for asthma: is there any progress?* Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 335-342.
- 43.** Reber L, Da Silva CA, Frossard N. *Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases.* Eur J Pharmacol 2006; 533: 327-340.
- 44.** Denyer J, Patel V. *Syk kinase inhibitors in allergic diseases.* Drug News Perspect 2009; 22: 146-150.
- 45.** Stenton GR, Ulanova M, Déry RE, et al. *Inhibition of allergic inflammation in the airways using aerosolized antisense to Syk kinase.* J Immunol 2002; 169: 1028-1036.
- 46.** Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB. *An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 791-796.
- 47.** Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. *Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses.* Am J Resp Crit Care Med 2008; 177: 952-958.
- 48.** Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R et al. *Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor.* Clin Exp Allergy 2011 Sep 23. [E-pub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x.

- 49.** Casale TB, Stokes JR. *Future forms of immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 8-15.
- 50.** James LK, Durham SR. *Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2008; 38: 1074-1088.
- 51.** Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. *Immune tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 134-140.
- 52.** Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. *Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 274-280.
- 53.** Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. *Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma.* J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 383-389.
- 54.** Racilla DM, Kline JN. *Perspective in asthma: molecular use of microbial products in asthma prevention and treatment.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 1202-1205.
- 55.** Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet L, et al. *Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic air way responses.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 15-20.
- 56.** Doherty TA, Soroosh P, Khorram N, et al. *The tumor necrosis factor family member LIGHT is a target for asthmatic airway remodeling.* Nat Med 2011; 17: 596-603.
- 57.** Pepe C, Foley S, Shannon J, et al. *Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 544-549.
- 58.** Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, et al. *Role of transforming growth factor- in airway remodeling in asthma.* Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 44: 127-133.
- 59.** Wills-Karp M. *Interleukin-13 in asthma pathogenesis.* Immunol Rev 2004; 202: 175-190.
- 60.** Spriggs M, Caldwell PH. *The ethics of paediatric research.* J Pediatr Child Health 2011; 47: 664-667.

Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata: Ahmad Kantar<sup>1</sup> (coordinatore), Renato Cutrera<sup>2</sup> (coordinatore), Eugenio Baraldi<sup>3</sup>, Salvatore Barberi<sup>4</sup>, Alfredo Boccaccino<sup>5</sup>, Fabio Cardinale<sup>6</sup>, Luciana Indinnimeo<sup>7</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>8</sup>, Michele Miraglia del Giudice<sup>9</sup>, Francesco Paravati<sup>10</sup>, Giorgio L. Piacentini<sup>11</sup>, Vincenzo M. Ragazzo<sup>12</sup>, Giovanni A. Rossi<sup>13</sup>, Attilio Varrichio<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Bergamo; <sup>2</sup> Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; <sup>3</sup> Clinica Pediatrica, Padova; <sup>4</sup> Ospedale "San Paolo", Milano; <sup>5</sup> Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento; <sup>6</sup> Azienda Ospedaliero-Universitario-Consortoriale Policlinico, Bari; <sup>7</sup> Università "La Sapienza", Roma; <sup>8</sup> Clinica Pediatrica, Pavia; <sup>9</sup> II Università di Napoli, Napoli; <sup>10</sup> Ospedale Civile, Crotona; <sup>11</sup> Clinica Pediatrica, Verona; <sup>12</sup> Istituto "Pio XII", Misurina; <sup>13</sup> Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>14</sup> Ospedale "San Gennaro", Napoli

# Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica

## *New nebulizer technologies and recommendations for appropriate administration of bronchodilators and corticosteroids in children*

**Parole chiave:** aerosol, vie respiratorie, nebulizzatore, broncodilatatore, corticosteroidi

**Keywords:** aerosol, respiratory tract, nebulizer, bronchodilator, corticosteroids

**Riassunto.** I nebulizzatori tradizionali vengono impiegati nell'erogazione di varie formulazioni farmaceutiche. Poiché dal punto di vista normativo esiste una netta separazione tra farmaco e nebulizzatore è stato possibile, sia per il nebulizzatore che per i farmaci da nebulizzare, bypassare i requisiti normativi (studi *in vivo* ed *in vitro*) che sono invece indispensabili per gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI) e per gli inalatori a polvere secca (DPI), ne consegue che la somministrazione di alcuni farmaci nebulizzati è sostenuta da pochi lavori scientifici. Inoltre, anche quando sono disponibili studi clinici, i risultati sono spesso non chiari per una certa riluttanza a specificare le componenti fondamentali del sistema del nebulizzatore, oppure per l'impiego di metodologia non adeguata. Infatti è comprensibile e forse inevitabile, che i pazienti che assumono farmaci per via aerosolica mediante nebulizzatori di nuova generazione, con maggiore efficienza, ricevano dosi notevolmente maggiori di farmaco a parità di dose nominale prescritta, rispetto ai nebulizzatori tradizionali. Con l'impiego dei nuovi nebulizzatori, senza un'adeguata conoscenza dei meccanismi di generazione ed erogazione dei farmaci e senza un aggiustamento del dosaggio nelle prescrizioni, sarà inevitabile il verificarsi di errori terapeutici. Gli attuali nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizers*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta e stereotipata dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Infatti molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI. Poiché le recenti acquisizioni in questo settore possono avere un forte impatto sulla gestione dei pazienti, è di fondamentale importanza che le recenti conoscenze vengano divulgate ai professionisti sanitari.

Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2012.

Corrispondenza: Ahmad Kantar, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Gruppo Ospedaliero San Donato,  
Via Forlanini 15, Ponte San Pietro, Bergamo;  
e-mail: kantar@tin.it

## Key points

### Introduzione

- La via inalatoria è la via di somministrazione più efficace nel distribuire il farmaco a livello del sito bersaglio;
- Tra gli svantaggi dei farmaci per via inalatoria vi sono lo scarso raggiungimento delle vie aeree inferiori, la necessità di una appropriata tecnica di inalazione;
- Le nuove tecnologie di nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci.

### Sviluppo della tecnica di nebulizzazione

- I nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizer*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza superiori ai pMDI e DPI;
- I nebulizzatori ad ultrasuoni tradizionali non sono affidabili perché: - producono goccioline di aerosol di grandi dimensioni; - non sono in grado di nebulizzare le sospensioni; - presentano un maggior rischio di colonizzazione batterica; - possono causare la degradazione del farmaco.

### Principi di Aerosolterapia

- I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, la *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica di inalazione del paziente e le caratteristiche delle vie aeree;
- La deposizione di particelle inalate è regolata principalmente da cinque fenomeni fisici: l'impatto inerziale, la sedimentazione, la diffusione, l'intercettazione e le cariche elettriche;
- I meccanismi legati al paziente che influenzano la deposizione del farmaco sono: la fisiologia e morfologia delle vie aeree ed il *pattern* respiratorio.

### Il sistema respiratorio come target terapeutico

- Nella respirazione normale la componente maggiore delle resistenze è dovuta alle alte vie respiratorie, ed in particolare, durante la respirazione nasale, la resistenza nasale costituisce il 50% delle resistenze totali;
- La deposizione per gravità o sedimentazione è un meccanismo importante nella deposizione delle particelle a livello di vie aeree periferiche;

- Il tasso di diffusione del farmaco attraverso il muco dipende da fattori quali lo spessore dello strato di muco, la viscosità del muco, la idrofilia e la dimensione delle molecole di farmaco e l'interazione tra il farmaco e muco.

### Nebulizzazione dei broncodilatatori

- La scelta del dispositivo da utilizzare per la somministrazione del salbutamolo per via aerosolica nella crisi acuta di broncoostruzione in ogni singolo paziente è ancora un argomento molto dibattuto;
- Una revisione Cochrane conclude che nei bambini con asma acuto, i pMDI muniti di distanziatore producono risultati almeno equivalenti ai nebulizzatori, non evidenziandosi differenze significative tra i due metodi di somministrazione nei ricoveri ospedalieri e nel miglioramento di PEF e FEV<sub>1</sub>. Tuttavia l'uso del distanziatore sembra più vantaggioso per la durata significativamente più breve del ricovero nei reparti di emergenza e la frequenza cardiaca più bassa;
- Un problema cruciale da considerare è che l'inalazione mediante alcuni nebulizzatori può costituire un rischio potenziale nel determinare la diffusione per via aerea di infezioni tra pazienti ed operatori sanitari;
- I nebulizzatori ed i distanziatori erogano una differente quantità di farmaco a seconda del modello del dispositivo e a seconda del tipo di farmaco;
- Una metanalisi ha riportato una significativa riduzione nella probabilità di ricovero ospedaliero in bambini con asma riacutizzato trattati con gli anticolinergici per via inalatoria;
- Una metanalisi in bambini minori di 2 anni con *wheezing* ha riportato che rispetto ai  $\beta_2$  agonisti da soli, la combinazione ipratropium bromuro (IB)- $\beta_2$  agonisti era associata ad una minore necessità di trattamenti aggiuntivi, sebbene nessuna differenza venisse rilevata nella risposta al trattamento, compresa la frequenza respiratoria e la saturazione arteriosa al Pronto Soccorso.

### Nebulizzazione dei corticosteroidi

- Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito di azione;
- Un ICS deve essere sufficientemente idrosolubile così da evitare di essere rimosso con il meccanismo della *clearance* mucociliare prima della sua completa solubilizzazione;

- Studi sull'*output* di farmaco con nebulizzatori pneumatici hanno dimostrato che l'*output* e la percentuale di particelle respirabili ( $< 4,3 \mu\text{m}$ ) dei corticosteroidi aumentano con il crescere dell'idrosolubilità;
- La scelta della formulazione di ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco.

### I nebulizzatori di nuova generazione

- I nebulizzatori di ultima generazione aprono nuove frontiere per la somministrazione di farmaci a livello polmonare: - minimo spreco di farmaco nel nebulizzatore e nell'ambiente con l'impiego di dispositivi *breath activated*; - incremento dell'erogazione di farmaco in particelle monodisperse con l'impiego di nebulizzatori *mesh*; - quasi nessuno spreco di farmaco e particelle monodisperse con l'impiego di AAD-I-neb;
- I nebulizzatori più efficienti devono essere presi in considerazione perché contribuiscono a far giungere il farmaco a livello del sito appropriato, a ridurre la perdita di farmaco, a migliorare la sicurezza del trattamento e del rapporto costo-efficacia;
- Le caratteristiche chimico-fisiche della formulazione farmacologica, il suo comportamento durante la nebulizzazione e nelle vie aeree, il suo sito d'azione, il suo metabolismo ed i suoi effetti extrapolmonari sono tutti fattori da considerare quando si prescrive una terapia con nebulizzatore;
- L'accoppiata farmaco-nebulizzatore per essere accettabile per un uso clinico deve soddisfare i seguenti criteri: - generare un aerosol con la maggior parte di particelle di farmaco nel *range* respirabile; - produrre una dose di farmaco riproducibile; - garantire la stabilità fisica e chimica del farmaco; - essere adeguata all'età del paziente; - risultare di facile impiego per il paziente con un semplice addestramento.

### Introduzione

I principali vantaggi clinici della somministrazione diretta dei farmaci a livello delle vie aeree sono la loro sicurezza e la loro efficacia: gli effetti collaterali sistemici sono ridotti al minimo, mentre alte concentrazioni di farmaco possono raggiungere direttamente il sito d'azione desiderato. La via inalatoria è la via di somministrazione più efficace

nel distribuire il farmaco a livello del sito bersaglio costituito dalle vie aeree (sia intra- che extrapolmonari) [1]. Inoltre, la velocità d'azione di alcuni importanti farmaci quali i  $\beta_2$ -agonisti "short-acting" inalatori è più rapida rispetto ai  $\beta_2$ -agonisti "short-acting" assunti per via orale, ne deriva una più rapida risposta terapeutica. Infine, sono richiesti dosaggi più bassi in quanto vi è una deposizione diretta a livello del sito di interesse e vengono evitati i problemi d'incompleto assorbimento e dell'effetto di primo passaggio epatico. Anche da un punto di vista farmacocinetico si possono osservare alcuni vantaggi, come la differenza nel volume iniziale di distribuzione tra la via inalatoria e quella orale. Il volume iniziale di distribuzione dei farmaci per via inalatoria è limitato principalmente alle vie respiratorie, il che si traduce in un gradiente di concentrazione tra il tessuto bersaglio e la circolazione sistemica. Il farmaco inalato, di conseguenza, esercita il suo effetto mediante alte concentrazioni locali. Al contrario, il volume di distribuzione di un farmaco somministrato per via orale è maggiore e, per ottenere minori concentrazioni nelle vie aeree, richiede dosi molto più elevate rispetto a quelle dello stesso farmaco assunto per via inalatoria. Dosaggi più elevati, e conseguenti concentrazioni sieriche più alte, possono condurre ad un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici.

Un altro vantaggio della terapia inalatoria nel trattamento delle patologie polmonari è il raggiungimento di maggiori o uguali risultati terapeutici rispetto al trattamento per via sistemica. Nel caso dei corticosteroidi, la terapia inalatoria è generalmente efficace tanto quanto la terapia sistemica; il vantaggio in questo caso deriva da un rapporto tra rischio e beneficio estremamente favorevole. I corticosteroidi assunti per via inalatoria sono più potenti rispetto a quelli somministrati per via orale, mentre gli steroidi orali risultano gravati da più frequenti effetti collaterali sistemici. Alla base di tali effetti collaterali vi è l'aumento delle concentrazioni sistemiche di corticosteroidi, dovuta all'assorbimento del farmaco a livello dei polmoni o del tratto gastrointestinale.

Nonostante gli evidenti vantaggi della terapia inalatoria, i pazienti non sempre mostrano una buona *compliance* a tale terapia. Molti pazienti infatti scelgono la praticità e la convenienza dei farmaci da assumere per via orale, anche quando la terapia inalatoria è considerata la via più opportuna per

ottenere una maggiore efficacia. Tra gli svantaggi generali dei farmaci per via inalatoria vi sono lo scarso raggiungimento delle vie aeree inferiori, la necessità di un'appropriata tecnica di somministrazione e il fatto che i dispositivi terapeutici risultino talvolta poco maneggevoli. Alcuni aspetti possono essere particolarmente problematici per i pazienti più piccoli. Permettere al piccolo paziente di esprimere le proprie paure, selezionare con cura il dispositivo più adatto, istruire efficacemente il bambino e i genitori sulle terapie, sono elementi che possono ridurre le sensazioni negative, reali e percepite, associate all'assunzione dei farmaci per via inalatoria.

Sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione a livello del tratto respiratorio (Figura 1).

Sulla base della formulazione dei farmaci questi dispositivi si dividono in tre categorie: gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI), gli inalatori a polvere secca (DPI) ed i nebulizzatori. Gli pMDI e gli DPI sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica, sebbene entrambi si discostino dal dispositivo ideale per i problemi relativi alla formulazione, all'erogazione ed alla penetrazione del farmaco all'interno delle

vie respiratorie, nonché alla difficoltà di gestione e di utilizzo dello strumento da parte del paziente. Nella visione tradizionale, i nebulizzatori sono costosi, ingombranti e scomodi da gestire e mantenere, per cui essi risultano relegati nella terza fascia del mercato. Inoltre, come conseguenza di un minore interesse delle aziende farmaceutiche, i nebulizzatori rimangono ancora poco studiati e poco utilizzati da molti medici e ricercatori. Ne deriva che i nebulizzatori presentano tuttora un grande potenziale ancora da sviluppare [2]. Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione hanno notevolmente migliorato l'efficienza nell'erogazione dei farmaci per via inalatoria [3]. La somministrazione di farmaci per via inalatoria è probabilmente una delle aree meno chiare della pratica clinica, ciò è dovuto in larga parte allo scarso o assente controllo normativo. Le nuove tecnologie di nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci inalatori. Da un lato queste nuove e migliorate tecnologie offrono evidenti vantaggi per i pazienti, dall'altro, l'adozione di più efficienti tecnologie

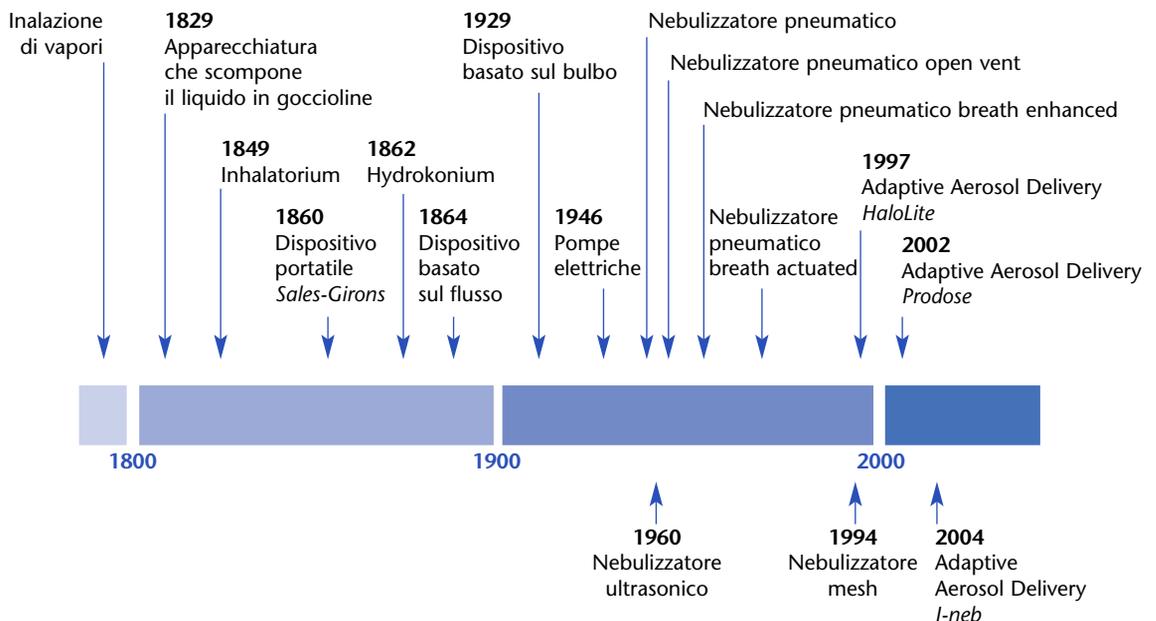


Figura 1 Fasi essenziali dello sviluppo dei nebulizzatori.

di nebulizzazione può presentare dei rischi potenziali se non si considera il conseguente aumento della dose di farmaco erogato. Il trattamento per via aerosolica sta migliorando tecnicamente, grazie alla maggiore conoscenza delle dosi di farmaco che raggiungono le vie aeree ed alle importanti innovazioni nella tecnologia dei dispositivi. Dato che le recenti acquisizioni in questo settore possono avere un forte impatto sulla gestione dei pazienti, è di fondamentale importanza che le regole e i principi riguardanti l'aerosolterapia vengano chiaramente divulgati ai professionisti sanitari.

### Sviluppo della tecnica di nebulizzazione

Viene definita "atomizzazione" la conversione di liquido in piccole goccioline. La base dell'atomizzazione a getto d'aria è costituita dall'interazione di una corrente d'aria ad alta velocità con un flusso di liquido che si muove a bassa velocità. La fase liquida viene dispersa nella fase gassosa e, quindi, convertita in piccole goccioline [4]. Gli apparecchi per aerosol tradizionali sono rappresentati dai nebulizzatori a flusso continuo. I nebulizzatori pneumatici differiscono dagli atomizzatori per la loro capacità di riutilizzare il liquido e per la presenza di uno o più deflettori che bloccano il primo aerosol erogato dall'atomizzatore. Il ricircolo del fluido e l'azione dei deflettori favoriscono il controllo delle dimensioni delle particelle, della velocità, del volume e del flusso dell'aerosol: se non fosse presente il deflettore, l'aerosol verrebbe erogato ad alta velocità ( $> 100$  m/sec) e in volume eccessivo (1-2 mL/secondo). In questo modo le particelle emesse dal nebulizzatore hanno un *range* di grandezza che permette loro di raggiungere e depositarsi nell'albero bronchiale [2, 4]. Nei nebulizzatori pneumatici il gas (aria compressa o ossigeno) passa da un sistema ad alta pressione attraverso un ugello di calibro molto ridotto, noto come "Venturi". In corrispondenza del Venturi la pressione crolla, la velocità del gas aumenta enormemente, producendo un fronte coniforme che passa ad alta velocità sull'estremità del tubo di alimentazione del liquido o di un sistema di alimentazione concentrico. In quel punto viene a crearsi così una pressione negativa grazie alla quale il liquido viene risucchiato, appunto per l'effetto Venturi, ed estratto in sottili filamenti che successivamente, sotto l'influenza della tensione superficiale,

collassano e diventano goccioline [5]. Solo lo 0,5% della massa di particelle primarie, costituito dalle particelle più piccole, lascia il nebulizzatore direttamente, mentre il restante 99,5% impatta sui deflettori o sulle pareti interne: il liquido ritorna quindi all'ampolla e viene nebulizzato nuovamente. Vi sono diversi tipi di ugelli utilizzati nei nebulizzatori, ma sono scarsi i dati forniti dalle aziende produttrici riguardo la loro struttura e le loro *performance*. Le dimensioni degli ugelli possono differire significativamente e le imperfezioni di questi prodotti sono all'origine della variabilità di prestazioni dei nebulizzatori. La dimensione, la forma ed il posizionamento dei deflettori giocano un ruolo importante nel controllo dell'erogazione: i diaframmi interni vengono utilizzati per ridurre le dimensioni delle particelle, ma essi incrementano l'area delle superfici del nebulizzatore e conseguentemente il volume residuo e lo spreco di farmaco [4]. I nebulizzatori ad emissione continua producono in modo continuo un aerosol che viene diluito durante l'inspirazione dall'aria inalata attraverso un raccordo "a T". Questi nebulizzatori richiedono alti flussi d'aria compressa ( $> 6$  L/min) allo scopo di ottenere un tempo di somministrazione accettabile e delle caratteristiche di emissione adeguate. Durante l'utilizzo di nebulizzatori a flusso continuo più del 50% dell'aerosol viene disperso nell'ambiente durante l'espiazione.

### Nebulizzatori pneumatici "open vent"

I nebulizzatori "open vent" sono modelli dotati di un'apertura accessoria attraverso la quale è possibile un ulteriore ingresso d'aria nell'ampolla, grazie alla pressione negativa generata dall'espansione dell'aria compressa in prossimità del Venturi (Figura 2A). Ciò produce un flusso d'aria maggiore e continuo attraverso l'ampolla che favorisce l'emissione di particelle più piccole e determina tempi di nebulizzazione più brevi [6]. La caratteristica più importante per valutare la *performance* di un nebulizzatore è la frazione respirabile, cioè la quota di particelle erogate con diametro compreso tra 1 e 5  $\mu$ m. Altre caratteristiche da valutare sono lo spreco di farmaco, il tempo di nebulizzazione, la facilità di impiego, pulizia e sterilizzazione. In genere viene raccomandato un volume di riempimento di 4-5 mL, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per volumi maggiori o minori [7]. Per

portare il volume di riempimento a 4-5 mL, si deve aggiungere soluzione fisiologica nell'ampolla. Il flusso raccomandato è di 6-8 L/min, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per un flusso diverso. Numerosi studi hanno riportato differenze di *performance* tra nebulizzatori di diversi costruttori e tra nebulizzatori dello stesso produttore [8-9]. Il fatto che i nebulizzatori tradizionali siano generalmente considerati relativamente inefficienti nell'erogazione dei farmaci è il risultato di quattro fattori principali:

- Una porzione significativa dell'aerosol erogato viene perduta durante l'espiazione o nelle pause respiratorie e, per tale motivo, non viene inalata;
- L'aerosol perso durante l'espiazione è generalmente disperso nell'ambiente domestico od ospedaliero, creando così un rischio potenziale per la salute degli altri;
- Solitamente nei nebulizzatori rimane un grande volume residuo e questo costituisce la maggior parte dello spreco di farmaco;
- La presenza di componenti inappropriate come la struttura dell'ampolla o la maschera.

Esistono altri metodi di generazione dell'aerosol, noti da molti anni, che sono utilizzati nei nebulizzatori ad ultrasuoni [10]. Tali nebulizzatori sono in commercio dai primi anni Sessanta. L'impiego di forze elettrostatiche per la produzione degli aerosol è noto da tempo, ma non è mai stato considerato un metodo commercialmente valido. Ciò è dovuto, almeno in parte, alla complessità della teoria e della progettazione dei dispositivi, rispetto alla semplicità dei nebulizzatori pneumatici. Inoltre, l'uso di questi metodi determina l'applicazione di notevole energia alle soluzioni dei farmaci, e questo può provocarne la degradazione. Il cuore di un nebulizzatore ultrasonico è un trasduttore costituito da un cristallo piezoelettrico. Le proprietà del materiale piezoelettrico sono tali che, quando viene applicata una corrente elettrica alternata, il cristallo vibra alla stessa frequenza della corrente. Quando questo moto oscillatorio viene trasmesso ad un liquido, si determina la formazione di onde che si propagano sulla superficie. La perturbazione di superficie provoca la formazione di "fontane" di bolle di cavitazione a bassa frequenza o onde capillari verticali ad alta frequenza che determinano la formazione dell'aerosol. Questo dipende dalla frequenza ultrasonica. Ci sono diversi modelli di

nebulizzatori ultrasonici e le differenze fondamentali risiedono nella configurazione del trasduttore, dell'ampolla (frequenza di vibrazione, ampiezza, la configurazione "focused" o "unfocused"), nei deflettori e nel sistema ausiliario di flusso d'aria. I nebulizzatori ultrasonici con trasduttori focalizzati richiedono un meccanismo ad alimentazione continua per mantenere il livello del liquido al di sopra del trasduttore. L'energia sonora diminuisce all'aumentare della distanza dal punto focale. I nebulizzatori che utilizzano trasduttori piatti sono da preferire per la somministrazione di piccoli volumi di farmaco. Tra i fattori che influenzano la massa e la distribuzione delle dimensioni delle particelle sono le caratteristiche fisiche del farmaco-fluido: la viscosità e densità fluido-dinamiche, la tensione superficiale e la pressione di vapore [10].

Negli anni, le aziende produttrici hanno sviluppato nuovi modelli di nebulizzatori ultrasonici, cambiando la disposizione interna dei deflettori e modificando l'intensità e la frequenza dei cristalli piezoelettrici. Gli studi comparativi però sono solitamente difficili da valutare per la varietà di condizioni operative e dei farmaci utilizzati. A differenza dei nebulizzatori pneumatici, che sono fatti in plastica stampata, facili da pulire, autoclavabili o monouso, diverse parti dei nebulizzatori ad ultrasuoni non sono usa e getta, in particolare l'elemento piezoelettrico. Per tale motivo vi è il rischio di colonizzazione batterica del nebulizzatore. In generale, gli studi di confronto hanno evidenziato che i nebulizzatori ad ultrasuoni hanno rendimenti elevati rispetto ai nebulizzatori pneumatici ma questo è spesso a scapito di un maggiore diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) [4, 10]. Un nebulizzatore ad ultrasuoni che funzioni in modo affidabile con le soluzioni e le sospensioni sarebbe una novità, infatti molti dei dispositivi ad ultrasuoni tradizionali sono inaffidabili, non sono in grado di nebulizzare le sospensioni e/o producono particelle troppo grandi per penetrare nelle vie aeree inferiori. La tecnologia ad ultrasuoni è stata recentemente utilizzata per lo sviluppo dei nebulizzatori *mesh*.

Negli ultimi dieci anni il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo sviluppo di nuove generazioni di nebulizzatori, dotati di un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore

rispetto ai nebulizzatori tradizionali. I dispositivi descritti di seguito rientrano tutti nella categoria delle nuove tecnologie di nebulizzatori "intelligenti" (*smart nebulizer*) [3].

#### Nebulizzatori pneumatici "breath enhanced"

I nebulizzatori pneumatici "breath enhanced" utilizzano un sistema "Open-vent": il paziente respira attraverso il nebulizzatore aumentando l'erogazione dell'aerosol grazie ad una valvola che incrementa il flusso solo in fase inspiratoria (*Figura 2B*). Molti studi riportano una maggiore deposizione polmonare con l'impiego di questi modelli rispetto ai nebulizzatori tradizionali [11-13].

#### Nebulizzatori pneumatici "breath actuated"

I nebulizzatori pneumatici "breath actuated" sono progettati per aumentare la somministrazione del farmaco al paziente generando l'aerosol solo durante l'inspirazione. Di conseguenza, la perdita del farmaco durante l'espirazione è notevolmente ridotta (*Figura 2C*) [14-16]. Tale meccanismo è in grado di aumentare la dose inalata più di tre volte ma richiede un maggior tempo di inalazione. I meccanismi Breath-actuated sono manuali o meccanici;

- *Meccanismo breath-actuated manuale*: la prima generazione di nebulizzatori "breath actuated" impiega il movimento del pollice del paziente per regolare la produzione di aerosol durante le fasi respiratorie. Quando il pollice del paziente occlude un apposito ugello il gas viene direzionato in modo da permettere la nebulizzazione solo durante l'inspirazione. Rilasciando il pollice dall'ugello si sospende la nebulizzazione. Questo tipo di meccanismo manuale determina un minor spreco di farmaco nebulizzato, ma aumenta in modo significativo il tempo del trattamento e richiede una buona coordinazione mano-respiro;

- *Meccanismo breath-actuated meccanico*: l'AeroEclipse® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) è un esempio di nebulizzatore "breath-actuated" di tipo meccanico. Tali dispositivi hanno una valvola innescata dal respiro che attiva la produzione di aerosol solo durante l'inspirazione. I pazienti devono avere un volume corrente superiore a 200 mL per attivare la nebulizzazione. Pertanto, la sensibilità di questo meccanismo lo rende adatto solo ai bambini più grandi ed agli adulti.

I nebulizzatori tradizionali producono continuamente l'aerosol, indipendentemente dalla fase

respiratoria del paziente, ed in tal modo gran parte del farmaco erogato è disperso nell'ambiente e non viene inalato. Ciò può essere dannoso per l'ambiente e può essere rischioso per la salute delle persone che si trovano nelle immediate vicinanze. Al contrario, l'AeroEclipse II è un dispositivo innovativo che produce aerosol solo quando il paziente inspira, garantendo un minor spreco di farmaco ed un maggior rispetto per l'ambiente [17].

#### Nebulizzatori mesh (Vibrating o Static Mesh Devices)

Recentemente è stata sviluppata una nuova generazione di sistemi di nebulizzazione che utilizza una membrana traforata (*mesh*) vibrante per generare le particelle di aerosol (*Figure 2D-F*) [18]. Attualmente esistono tre tipi di tecnologie per i dispositivi con *mesh* vibrante. L'Omron NE-U22V MicroAir nebulizer (Omron, Vernon Hills, Illinois) ha un elemento piezoelettrico che fa vibrare un corno trasduttore che spinge il fluido attraverso la membrana traforata (*mesh*), creando le particelle di aerosol. I dispositivi Aerogen's ONQ (Nektar Therapeutics, San Carlos, California, ora parte della Novartis) e Pari eFlow Touch Spray (Pari, Starnberg, Germania) producono un'erogazione controllata di particelle a bassa velocità, utilizzando una membrana sottile e perforata (*mesh*) azionata da un elemento piezoelettrico anulare. L'attuatore piezoelettrico circonda la membrana (*mesh*) a forma di cupola, la fa vibrare ad alta frequenza e provoca un'azione di micro-pompa a livello dell'interfaccia liquido-membrana. Le *mesh* dell'Aerogen sono realizzate con una tecnica chiamata "electroplating" che forma fori imbutiformi, mentre le *mesh* dell'eFlow sono costituite da membrane in acciaio inox perforate con laser di precisione [19]. I nebulizzatori con *mesh* vibrante sono dispositivi elettronici che hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici. Sono portatili, silenziosi, veloci, non necessitano di aria compressa e possono funzionare con alimentazione a batterie o a corrente alternata. Con tali dispositivi non c'è ricircolo del farmaco dai deflettori, quindi si ha poca perdita per evaporazione o raffreddamento del farmaco. La *mesh* nebulizza quasi tutto il fluido, e per tale motivo c'è la possibilità di ridurre significativamente la dose residua e lo spreco del farmaco. Tuttavia, l'efficienza dell'erogazione dipende dal



**Figura 2** Ampolle e nebulizzatori per uso pediatrico in commercio. **A)** ampolla per nebulizzazione con meccanismo open-vent; **B)** ampolla per nebulizzazione con meccanismo open-vent breath enhanced; **C)** ampolla per nebulizzazione con meccanismo breath actuated (activated) (AeroEclipse® II BAN, Monaghan Medical Corporation); **D)** nebulizzatore con meccanismo vibrating mesh (AeroNeb® Go, Aerogen); **E)** nebulizzatore con meccanismo vibrating mesh (eFow®, Pari); **F)** nebulizzatore con meccanismo static mesh (MicroAir®, Omron); **G)** nebulizzatore con meccanismo Adaptive Aerosol Delivery con compressore (Prodose® Philips Respironic); **H)** nebulizzatore con meccanismo Adaptive Aerosol Delivery con static mesh (I-neb®, Philips Respironics).

corpo dell'apparecchio che contiene la membrana *mesh*, che può essere adattato ad esigenze specifiche. La dimensione delle particelle prodotte dipende dalle dimensioni dei fori nella membrana traforata e dalle proprietà fisico-chimiche della formulazione del farmaco. A causa del basso "shear stress" esercitato sul fluido mediante tale tecnica, alcune molecole fragili (ad esempio, proteine o

geni), possono essere nebulizzate con questi dispositivi. Uno degli svantaggi per i dispositivi *mesh* è il rischio potenziale di intasamento dei piccoli fori della membrana. I farmaci in sospensione possono depositarsi sui fori della membrana, mentre alcune soluzioni possono essere troppo viscosi per passarvi attraverso. Per tali motivi, con l'uso ripetuto, il tempo di nebulizzazione può aumentare gradual-

mente, ed è necessario pulire a fondo il dispositivo per mantenere efficiente la funzione della membrana, perciò la sua sostituzione periodica è solitamente necessaria per mantenere un funzionamento ottimale [17-18].

Negli anni passati gli apparecchi Omron MicroAir NE-U22V e l'Aerogen Aeroneb Go sono stati commercializzati per un impiego comune. Questi dispositivi sono stati progettati per avere efficienza e prestazioni simili a quelle dei nebulizzatori pneumatici "breath enhanced" già presenti sul mercato. Il dispositivo Omron ha un volume residuo molto basso, ma eroga particelle di grandi dimensioni, riducendo così l'efficienza globale a quella di un nebulizzatore pneumatico. Nel caso dell'Aeroneb Go, la membrana nebulizza la maggior parte del fluido, ma dal momento che il flusso di aerosol generato è diretto verso il basso e non verso il paziente, rimane una dose significativa di farmaco nel corpo dell'apparecchio. Il nebulizzatore elettronico eFlow (Pari, Starnberg, Germania) è un dispositivo che può essere modificato in base alla formulazione del farmaco. L'ampolla per il farmaco ha una pendenza interna che porta il liquido alla membrana metallica, minimizzando la dose residua. La direzione del flusso di aerosol è rivolta verso il paziente e la camera dell'aerosol preserva il farmaco durante la fase di espirazione. Anche se il dispositivo funziona in maniera continua, questi fattori migliorano notevolmente le prestazioni rispetto ai nebulizzatori pneumatici. L'eFlow può essere ottimizzato per una particolare formulazione di farmaco modificando i seguenti parametri: dimensioni, numero e distribuzione dei fori, corrente applicata all'elemento piezoelettrico, dimensioni della camera dell'aerosol, design della valvola. Di tale dispositivo esiste anche una versione con una mascherina per neonati e per bambini. In aggiunta alle caratteristiche in comune con gli altri dispositivi con *mesh* vibrante, la piattaforma eFlow possiede altri vantaggi. La foratura della membrana con laser di precisione permette la formazione di particelle di dimensioni molto simili fra loro e questo migliora l'erogazione del farmaco e la frazione respirabile. L'alta efficienza di tale apparecchio riduce gli sprechi di farmaco e ciò può essere di importanza cruciale con farmaci costosi.

### Adaptive Aerosol Delivery (AAD)

La tecnologia Adaptive Aerosol Delivery (AAD) fu inizialmente implementata nel AAD HaloLite

System, sviluppato in collaborazione con Astra (Lund, Svezia) e disponibile in commercio dal 1997. Il nebulizzatore AAD HaloLite System si basa sulla tecnologia Active Ventstream Active Venturi jet nebulizer. L'algoritmo AAD è in grado di prevedere la lunghezza della successiva inalazione del paziente in base alla durata delle tre inalazioni precedenti e di fornire un impulso di aerosol nella prima metà di tale inalazione. L'AAD HaloLite System è costituito da un manico contenente la batteria, un boccaglio, una camera per il farmaco, una centralina elettronica ed un compressore azionato dall'energia elettrica. L'AAD HaloLite System è predisposto per erogare solo 0,25 mL, e quindi, a seconda del volume del farmaco nel flacone utilizzato, una quantità significativa di farmaco rimane come residuo [20]. L'AAD Prodose System è un sistema AAD di seconda generazione, sviluppato in collaborazione con la Schering AG (Bayer Schering Pharma AG, Berlino, Germania) e commercializzato nel 2002 per la somministrazione di iloprost nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Anche se è basato sulla stessa tecnologia per la generazione dell'aerosol, esso ha permesso significativi miglioramenti in termini di convenienza e flessibilità rispetto al sistema AAD HaloLite. L'AAD Prodose System è costituito da un compressore collegato ad un manico autoalimentato e dotato di un display a cristalli liquidi. In tale dispositivo sono state inoltre utilizzate versioni migliorate degli algoritmi AAD progettati per l'HaloLite System, che hanno permesso di erogare l'impulso di aerosol per oltre la metà dell'inalazione nei casi in cui l'inalazione superi i due secondi (*Figura 2G*). La differenza principale tra l'AAD HaloLite System e l'AAD Prodose System è costituita dal fatto che, invece di usare delle dosi preimpostate dal produttore, nel Prodose System, per controllare la somministrazione del farmaco, è stato utilizzato l'AAD Disk fornito con il farmaco.

### AAD di terza generazione

Le caratteristiche uniche dell'I-Neb AAD System permettono di superare le molte imperfezioni dei nebulizzatori convenzionali (*Figura 2H*). Alcune delle caratteristiche distintive dell'I-Neb AAD System sono la sua capacità di fornire: precisione della dose; *feedback* al paziente; possibilità di registrare le informazioni relative all'uso del

dispositivo ed alle sue prestazioni; possibilità di trasmettere i dati via Internet per monitorare a distanza l'aderenza del paziente alla terapia e le prestazioni del dispositivo.

L'I-Neb AAD System è basato su una membrana *mesh* vibrante accoppiata con la tecnologia AAD. Il software dell'I-Neb AAD System analizza il *pattern* respiratorio del paziente e fornisce l'aerosol solo durante l'inspirazione, evitando sprechi durante l'espiazione. La precisione nel dosaggio del I-Neb AAD System è facilitata dal design unico della camera di dosaggio. Analogamente agli altri nebulizzatori con *mesh* vibrante, l'I-Neb AAD System ha un volume residuo minimo [21]. Dal momento che l'I-Neb AAD System prende in considerazione il *pattern* respiratorio del singolo paziente, vengono ridotte al minimo le variazioni della dose somministrata dovute al *pattern* respiratorio del paziente. Di conseguenza, la dose che raggiunge i polmoni può essere prevista con ragionevole precisione mediante test *in vitro*. A causa della maggiore efficienza dell'I-Neb AAD System è necessario ridurre di tre volte il volume del farmaco e fino a cinque volte la dose nominale per ottenere quantità di deposizione polmonare analoghe a quelle dei nebulizzatori tradizionali. La somministrazione di aerosol con l'I-Neb AAD System può essere realizzata mediante due algoritmi: il Tidal Breathing Mode (TBM) e, per inalazioni lente e profonde, il Target Inhalation Mode (TIM). Il TBM è adatto per la maggior parte degli adulti e per i bambini di età superiore a due anni. Per un uso ottimale del TIM, i pazienti devono avere una capacità vitale forzata di 1,75 L. Di conseguenza l'impiego del TIM potrebbe essere difficile nei bambini piccoli, nei pazienti con scarsa capacità polmonare e nei pazienti che iperventilano o sono tachipnoici per una malattia acuta o cronica. L'I-Neb AAD System fornisce una serie di *feedback* primari al paziente, sotto forma di un volto sorridente sullo schermo LCD (*feedback* visivo), di suono (*feedback* sonoro) e di vibrazione (*feedback* tattile) che segnalano quando la nebulizzazione della dose pre-programmata sull'AAD Disk è stata completata. L'I-Neb AAD System fornisce anche un *feedback* secondario ad ogni inalazione: durante il TBM, una vibrazione segnala l'inizio della somministrazione dell'aerosol, mentre nel TIM la vibrazione si verifica alla fine di ogni inalazione quando il paziente raggiunge il tempo di

inalazione desiderato. Nell'I-Neb AAD System, un sistema di registrazione dei pazienti (*Patient Logging System* - PLS), costituito da un chip di memoria e da un'interfaccia ad infrarossi per trasmettere i dati ad un computer, consente di monitorare la *compliance* del paziente. Il microchip del AAD Disk è diverso per le varie formulazioni di farmaco, è preprogrammato per ogni farmaco, registra i dettagli di ogni trattamento e conta il numero di dosi rimanenti. Questi dati registrati possono essere utilizzati per monitorare a lungo termine la *compliance* del paziente e le prestazioni del dispositivo. Il display interattivo può anche essere impiegato per addestrare i pazienti ad una corretta inalazione [22]. La possibilità di monitorare e gestire la terapia inalatoria del paziente a distanza è un'altra caratteristica innovativa dell'I-Neb AAD System. Poiché la tecnologia basata su Internet continua ad evolversi, i medici potranno avere accesso in tempo reale ai dati e questo consentirà loro di monitorare a distanza l'aderenza del paziente al trattamento, nonché di identificare i problemi connessi all'impiego dell'I-Neb AAD System ed eventuali effetti collaterali del trattamento. Il costo elevato dell'I-Neb AAD System costituisce sicuramente uno svantaggio. Attualmente l'I-Neb AAD System si è dimostrato utile per la somministrazione di diversi farmaci e di alfa-1-antitripsina, ma sono necessarie ulteriori esperienze con una varietà di farmaci e di agenti biologici [23]. Inoltre i farmaci somministrati con l'I-Neb AAD System non possono essere mescolati tra loro e di conseguenza potrebbe essere necessario molto tempo per completare la somministrazione di più farmaci; la durata prolungata del trattamento potrebbe risultare un limite importante per i pazienti cronici con limitata riserva funzionale.

Gli attuali nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizer*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Infatti molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI. Purtroppo a tutt'oggi, sia per il paziente che per gli ospedali, il fattore che maggiormente determina la scelta del nebulizzatore non è costituito dalle caratteristiche e l'efficienza del nebulizzatore stesso ma dal solo aspetto economico. D'altro canto, se da un lato i nebulizzatori di nuova generazione hanno un

costo più elevato, dall'altro consentono un maggior risparmio di farmaci ed un'elevata efficacia, con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti. Il risultato di tutto questo è che le nuove generazioni di nebulizzatori presentano un grande potenziale ancora da sviluppare nella pratica clinica.

### Principi di Aerosolterapia

I farmaci somministrati per via inalatoria sono comunemente denominati aerosol. Gli aerosol sono sospensioni di goccioline liquide o particelle solide in mezzi gassosi, come ad esempio l'aria. Le principali caratteristiche delle particelle di aerosol responsabili del loro effetto terapeutico sono la penetrazione, la deposizione, la ritenzione e la *clearance*. La penetrazione è la distanza percorsa dall'aerosol per raggiungere il sito d'azione. Per deposizione si intende la capacità delle particelle di depositarsi all'interno delle vie aeree. I fattori fisici che influenzano la deposizione delle particelle comprendono l'inerzia, la sedimentazione e diffusione browniana. La ritenzione si riferisce alla quantità di sostanza presente nel tratto respiratorio in un momento specifico, e la *clearance* è descritta come la rimozione delle particelle di

aerosol che non vengono assorbite attraverso la membrana delle vie aeree (Figura 3).

Si intende per aerosolterapia la somministrazione di farmaci a scopo terapeutico per via inalatoria sotto forma di particelle di aerosol. I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, le *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica di inalazione del paziente e le caratteristiche fisiche delle vie aeree [24]. Importanti proprietà dell'aerosol sono rappresentate dalle dimensioni delle particelle e dalla loro forma, velocità e densità. Queste proprietà sono influenzate sia dal sistema di erogazione, sia dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (Tabella 1). Gli aerosol eterogenei generati dalla maggior parte dei dispositivi di erogazione vengono di solito classificati in base al loro MMAD. In generale, le particelle in grado di espletare un effetto terapeutico nell'albero tracheo-bronchiale e negli alveoli hanno un MMAD minore di 6 micron, mentre le particelle intorno ai 0,5 micron vengono solitamente espirate prima di depositarsi nel sito d'azione. Inoltre vi sono diversi fattori legati al *pattern* respiratorio del paziente che possono influenzare la deposizione delle particelle. Bassi flussi inspiratori e bassa frequenza respiratoria promuovono la deposizione di aerosol

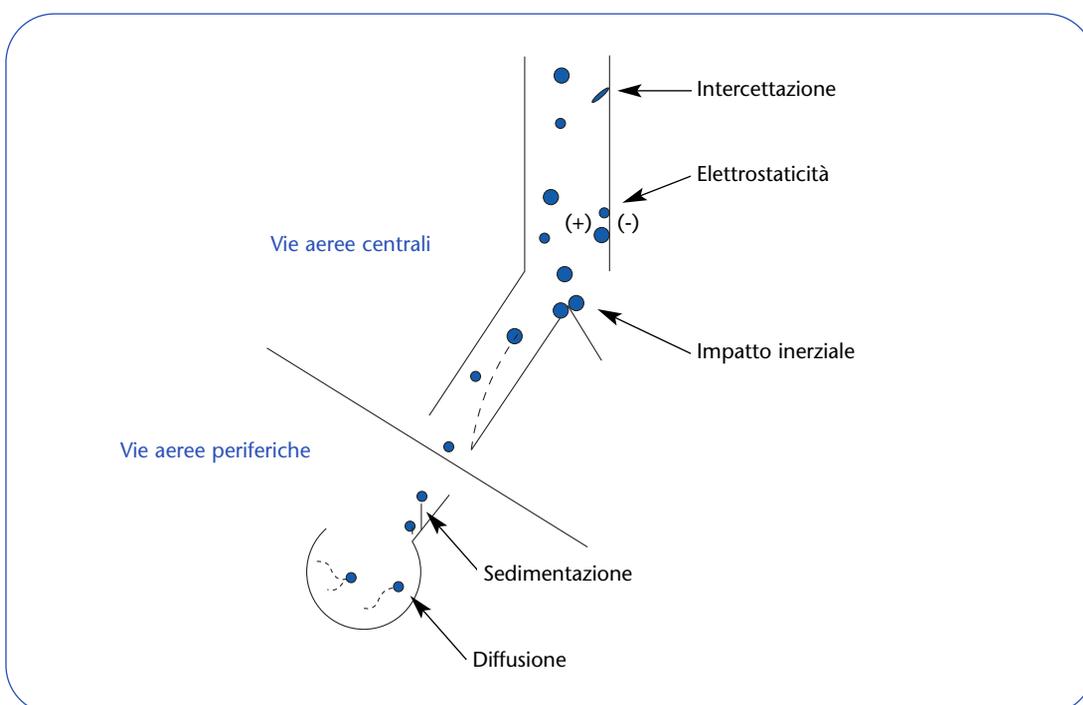


Figura 3 Principali modi di deposizione nelle vie aeree delle particelle inalate.

**Tabella 1** Solubilità in acqua di alcuni corticosteroidi inalatori, salbutamolo ed ipratropium bromuro.

Farmaco	solubilità in acqua (µg/mL)
Beclometasone dipropionato [1]	0,13
Beclometasone 17-propionato [1]	15,5
Budesonide [1]	16
Triamcinolone acetone [1]	21
Flunisolide [1]	140
Fluticasone 17-propionato [1]	0,14
Mometasone furoato [2]	<0,1
Salbutamolo [3]	14.300
Ipratropio bromuro [4]	10.000

[1] Da [62] (Temperatura 37°C).

[2] Da [63] (Temperatura 37°C).

[3] PubChem Compound (Temperatura non specificata).

[4] Chemicalbook.com (Temperatura non specificata).

nelle vie aeree inferiori, mentre le frequenze più elevate aumentano la quantità di particelle che si depositano nell'orofaringe e nelle vie aeree superiori. Allo stesso modo, il volume di aria inspirata può influenzare la quantità e la profondità di deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori. Infine, è importante considerare per quanto tempo si trattiene il respiro; trattenere il respiro da 4 a 10 secondi determina una deposizione ottimale delle particelle. Le caratteristiche anatomiche delle vie aeree e le loro funzioni fisiologiche possono influenzare il risultato finale della terapia inalatoria. In particolare, la presenza di malattie o di anomalie anatomiche può alterare la deposizione delle particelle, oltre ad influenzare la capacità del paziente di inalare il farmaco.

### Deposizione delle particelle inalate

La deposizione di particelle inalate è regolata principalmente da cinque fenomeni fisici: l'impatto inerziale, la sedimentazione, la diffusione, l'intercettazione e le cariche elettriche. Il contributo relativo di ciascun meccanismo è determinato dalle caratteristiche delle particelle inalate e da meccanismi correlati al paziente, come il *pattern* respiratorio e l'anatomia delle vie aeree [24].

### Impatto inerziale

Un parametro che descrive un aerosol di particelle nell'aria è la quantità di moto (o movimento). La quantità di moto è il prodotto della massa delle

particelle per la loro velocità. Ne deriva che le particelle con grande massa e/o alta velocità hanno una quantità di moto maggiore. Ai cambi di direzione del flusso d'aria, come ad esempio avviene nella faringe, la quantità di moto della particella determina se essa sarà in grado di proseguire il percorso nelle vie aeree o se impatterà sulla parete posteriore della faringe. Le probabilità di un impatto aumentano con l'aumento del flusso d'aria e delle dimensioni delle particelle. L'impatto è il meccanismo più importante di deposizione nelle vie aeree superiori, centrali ed a livello delle biforcazioni bronchiali.

### Sedimentazione

La sedimentazione è la tendenza delle particelle sospese nell'aria a precipitare per effetto della gravità. La possibilità che una particella sedimenti a livello delle vie aeree dipende dalle sue dimensioni, dalla sua densità e dal tempo di permanenza nelle vie aeree. Il tempo di permanenza nelle vie aeree aumenta con una ridotta frequenza respiratoria.

### Diffusione

La diffusione è il meccanismo di trasporto principale per le particelle di diametro inferiore a 0,1 micron. Quando queste particelle sono vicine alle pareti delle vie aeree, come nei bronchioli e negli alveoli, la diffusione è il più importante meccanismo di deposizione. La collisione di molecole di gas con le piccole particelle di aerosol in aria provoca un moto irregolare di tali particelle. Questo movimento, noto come moto "browniano", è la causa del meccanismo di diffusione. La diffusione di particelle di aerosol è definita come il trasporto netto di queste particelle secondo un gradiente di concentrazione. Questo trasporto avviene sempre da una regione a maggiore concentrazione ad un'altra a minore concentrazione. Per le particelle inferiori a 0,05 micron, sia la diffusione che il moto browniano sono regolate dal coefficiente di diffusione delle particelle, che risulta inversamente proporzionale alla dimensione delle particelle stesse. Ad esempio, una particella di 0,01 micron sarà trasportata 20.000 volte più velocemente di una di 10 micron.

### Intercettazione

Questo è probabilmente il meccanismo più efficace per la deposizione di aggregati e fibre. Quando una particella segue il flusso d'aria senza deviazioni,

può entrare in contatto con la superficie delle vie aeree in base alla sua dimensione fisica. Questo meccanismo è chiamato intercettazione. La probabilità che questo accada dipende da quanto vicino si trova il flusso di gas alla superficie delle vie aeree, nonché dal rapporto tra la dimensione delle particelle e il diametro delle vie aeree. Di solito l'intercettazione non è di fondamentale importanza nel nostro sistema respiratorio, tranne che per le fibre lunghe che si sviluppano soprattutto in una dimensione. Esse possono facilmente attraversare il percorso tortuoso verso la regione alveolare, ma hanno una maggiore possibilità di rimanere intrappolate in tale sede per il fenomeno dell'intercettazione.

#### Effetti delle cariche elettriche

Durante la generazione meccanica dell'aerosol le particelle possono acquisire una carica elettrica. Gli effetti di tali cariche elettriche sono stati studiati sull'uomo e su modelli *in vitro*. I dati indicano che gli effetti di tali cariche sono più evidenti per le particelle di dimensioni inferiori al micron, che possiedono una mobilità proporzionalmente maggiore rispetto alle particelle più voluminose (cioè maggiori di un micron). Gli effetti delle cariche elettriche all'interno del tratto respiratorio umano possono manifestarsi in due modi: la reazione tra i campi elettrici di segno opposto presenti a livello delle particelle e della superficie delle vie aeree crea una forza di attrazione e determina la deposizione delle particelle; oppure la repulsione tra particelle di uguale carica può indirizzarle verso la superficie delle vie aeree con conseguente deposizione.

#### Meccanismi legati al paziente

La quantità di particelle depositate e il sito di deposizione sono influenzati dai seguenti fattori correlati al paziente [25]: fisiologia delle vie aeree; anatomia e patologie delle vie aeree; *pattern* respiratorio, inclusi la frequenza, il flusso e il volume corrente.

#### Fisiologia delle vie aeree

Le vie respiratorie presentano meccanismi di difesa volti all'eliminazione dei corpi estranei. Per esempio, una delle funzioni del naso è quella di filtrare le particelle. La deposizione a livello del naso deriva soprattutto dall'impatto causato dalle turbolenze che si determinano a livello dell'ostio interno.

Pertanto, la filtrazione nasale risulta maggiore per le particelle più grandi rispetto a quelle più piccole. Dato che i bambini piccoli presentano respirazione nasale obbligata, essi hanno una considerevole probabilità di deposizione a livello delle vie aeree superiori.

#### Anatomia e patologia delle vie aeree

Il calibro delle vie aeree è un importante fattore ai fini della deposizione dell'aerosol. Il diametro medio del lume delle vie aeree, nel tratto compreso tra i bronchi principali ed i bronchioli, aumenta di due-tre volte dalla nascita all'età adulta. Il ridotto calibro delle piccole vie aeree nei neonati e nei bambini piccoli favorisce la deposizione a livello delle vie aeree centrali mediante l'impatto inerziale. Inoltre, le patologie polmonari possono restringere ulteriormente il calibro delle vie aeree più piccole. La presenza di infiammazione, edema, muco, broncostruzione ed anomalie anatomiche può determinare modificazioni nei *pattern* di flusso e, di conseguenza, nella modalità di deposizione degli aerosol. Alcuni studi che hanno utilizzato aerosol radio-marcanti hanno dimostrato un'elevata deposizione a livello delle vie aeree centrali ed una ridotta deposizione nelle vie aeree periferiche sia negli adulti che nei bambini con ostruzione delle vie aeree [25].

Il *pattern* respiratorio è caratterizzato da diversi fattori, come il flusso ed il volume. I bambini piccoli mostrano un *pattern* respiratorio altamente variabile. Nel pianto il flusso inspiratorio del bambino aumenta. Tuttavia, gli alti flussi inspiratori determinano un incremento dell'impatto delle particelle a livello dell'orofaringe e delle vie aeree centrali per la presenza di una maggiore turbolenza. Questo provoca una ridotta deposizione nelle regioni inferiori del polmone. Inoltre, i bambini piccoli presentano un volume corrente ridotto ed un conseguente minor trasporto delle particelle di aerosol, pertanto necessitano di un tempo più lungo per l'inalazione degli aerosol. Al contrario, i bambini più grandi e gli adulti sono in grado di inalare lentamente ed in maniera regolare, di trattenere il respiro per 5-10 secondi dopo l'inalazione. L'inalazione lenta e regolare aumenta la frazione di particelle inalate che penetrano nelle vie aeree periferiche. Trattenere il respiro per dieci secondi dopo l'inalazione permette alle particelle di depositarsi per sedimentazione, migliorando la deposizione a livello delle regioni periferiche del polmone. I bambini

più piccoli, per l'incapacità di respirare lentamente e regolarmente e l'incapacità di trattenere il respiro, solitamente eseguono l'aerosol con respirazione a volume corrente.

### **Il sistema respiratorio come target terapeutico**

Dopo essere passate attraverso il naso o la bocca, l'aria e le particelle in essa contenute, raggiungono la faringe, che presenta la forma di un cono rovesciato che origina a livello delle coane e prosegue fino a livello della cartilagine cricoidea. La sua parete è costituita da muscolatura scheletrica ed è rivestita dalla membrana mucosa. La faringe è la principale sede d'impatto per l'aria, in particolare in presenza di alti flussi e di particelle di grandi dimensioni. La trachea è un tubo cilindrico lungo 10-12 cm, per metà in posizione extratoracica e per metà localizzata all'interno del torace. La parete della trachea è costituita da 16-20 anelli cartilaginei incompleti a forma di "C", uniti da tessuto fibroso e muscolare, che conferiscono all'organo una certa rigidità ed evitano il suo collassamento quando, durante l'inspirazione, la pressione al suo interno diventa negativa. Durante la tosse, la parete muscolare posteriore della trachea, essendo elastica, si muove in avanti e comprime la trachea, formando una sezione a forma di "U". Per tale motivo durante l'esecuzione dell'aerosol la tosse deve essere evitata. A livello della quinta vertebra toracica la trachea si divide nei bronchi primari. Il bronco destro è più corto, con un diametro maggiore del sinistro e forma un angolo con la trachea di soli 20-30°. Per questo motivo i corpi estranei vengono inalati più frequentemente a livello del bronco principale di destra. Questa morfologia può influenzare anche la distribuzione dell'aerosol nei polmoni. La trachea alla nascita ha la forma di un imbuto, con l'estremità superiore più larga rispetto a quella inferiore, ma durante l'accrescimento assume una forma cilindrica.

L'architettura della regione tracheobronchiale è costituita da una serie di diramazioni ottenute con divisioni dicotomiche. Ogni diramazione dell'albero tracheobronchiale porta ad una nuova "generazione" di vie aeree. I bronchioli terminali segnano il termine delle vie aeree di conduzione e l'inizio delle vie aeree di scambio (bronchioli terminali ed alveoli). L'albero tracheobronchiale, dalla trachea verso i bronchioli, è caratterizzato

dalla riduzione del diametro e della lunghezza dei bronchi ad ogni diramazione, ma anche dall'enorme incremento del numero di diramazioni, che determina un importante incremento della superficie delle vie aeree [25]. Di solito, l'impatto delle particelle si verifica a livello della biforcazione delle vie aeree e questo, realizzandosi anche per le particelle generate dal fumo di tabacco, può spiegare come mai le biforcazioni bronchiali costituiscano una sede frequente di insorgenza dei tumori polmonari.

La probabilità che si verifichi un impatto inerziale dipende dal momento della particella (dato dal prodotto della massa per la velocità), perciò le particelle con diametro o densità maggiore e quelle che viaggiano nella corrente d'aria a velocità più elevata presenteranno un impatto maggiore.

La velocità del flusso dell'aria a livello dei bronchi principali è cento volte maggiore di quella a livello dei bronchioli terminali e mille volte più elevata di quella a livello della regione alveolare. Le particelle di farmaco ispirate, quindi, procedendo attraverso le vie aeree, attraversano una serie di diramazioni bronchiali di diametro decrescente. Le particelle presenti dell'aerosol devono cambiare costantemente direzione in modo da rimanere in sospensione aerea. Pertanto i lobi polmonari con percorso medio più breve presentano una maggiore deposizione periferica. La probabilità di deposizione a causa dell'impatto dipende dal rapporto della distanza di arresto di particelle e dalle dimensioni delle vie aeree. Questo rapporto è più alto per le particelle di dimensioni più grandi e nelle regioni bronchiali; di conseguenza, per effetto dell'impatto inerziale le particelle più grandi hanno la tendenza ad impattare a livello della biforcazione bronchiale (carena).

La misura con cui i diversi tipi di vie aeree contribuiscono alla resistenza totale delle vie aeree ha un impatto importante sul flusso d'aria e sulla deposizione delle particelle. Nella respirazione normale la componente maggiore delle resistenze è dovuta alle alte vie respiratorie, ed in particolare, durante la respirazione nasale, la resistenza nasale costituisce il 50% delle resistenze totali. Nella respirazione orale, la trachea rappresenta il punto in cui le vie aeree presentano la sezione trasversale più piccola e quindi, insieme alla glottide ed alla laringe, è responsabile per circa il 70% della resistenza totale delle vie aeree. All'interno dei polmoni, la resistenza è dovuta principalmente alle

vie aeree di calibro maggiore, con diametro di circa 3-8 mm, e queste costituiscono il 20% delle resistenze totali durante la respirazione orale. Sebbene le vie aeree più piccole presentino singolarmente un diametro trasversale molto ridotto, la ramificazione dell'albero bronchiale si traduce, procedendo verso la periferia dei polmoni, in un costante incremento del numero delle vie aeree. Questo determina delle resistenze molto ridotte ad ogni generazione di piccole vie aeree, tanto che esse costituiscono soltanto il 10% delle resistenze totali.

La deposizione per gravità o sedimentazione è un meccanismo importante nella deposizione delle particelle a livello di vie aeree periferiche, come i bronchioli terminali ed i bronchioli respiratori e favorisce la deposizione delle particelle nelle vie aeree orientate in senso orizzontale. La ragione principale risiede nel fatto che tale meccanismo dipende dalla "distanza di deposizione" di una particella ("settling distance" = velocità di deposizione terminale x tempo di permanenza).

La sedimentazione gravitazionale è anche molto efficace quando si formano particelle di grandi dimensioni per l'agglomerazione di particelle con opposte cariche elettrostatiche. Inoltre, le particelle igroscopiche aumentano di dimensioni passando attraverso le vie aeree dei polmoni che sono umide. Modelli matematici e studi sperimentali hanno dimostrato che le particelle più grandi se riescono a giungere in regione alveolare presentano un'elevata efficienza di deposizione in tale sede. La porzione di polmone distale ai bronchioli terminali viene chiamata "acino". Oltre ai bronchioli terminali ci sono 2-5 generazioni di vie respiratorie, che hanno una parete rivestita da cellule cuboidali e da cellule appiattite alveolari. Un tipico acino contiene quattordici di questi bronchioli respiratori, ognuno dei quali presenta alveoli poco profondi nella sua parete. Distalmente ai bronchioli respiratori ci sono i dotti alveolari (circa 100/acino) rivestiti da epitelio alveolare. Questi ultimi hanno un diametro da 0,6 a 2 mm e nella loro parete si apre un numero crescente di alveoli. Tra gli alveoli è presente una sottile spirale di collagene ed elastina che funge da impalcatura, ma è anche in grado di allungarsi come una molla. Nei primi due anni di vita gli alveoli si moltiplicano con le arterie e le vene che li accompagnano. Il tempo in cui si completa la formazione alveolare rimane oggetto di dibattito. Gli studi suggeriscono che lo

sviluppo sia praticamente completato entro 18 mesi di età. Il numero finale dipende dalla dimensione e dal volume polmonare in età adulta. Completata la moltiplicazione, gli alveoli aumentano di diametro e quindi di superficie con l'incremento del volume polmonare. Nel polmone dell'adulto ci sono circa 300-600 milioni di alveoli, ciascuno dei quali misura circa 250-300 um se disteso. Il risultato dell'enorme aumento di superficie è che il flusso della massa d'aria diminuisce rapidamente all'interno della zona respiratoria, fino a quando il movimento dell'aria all'interno di alveoli è dovuto esclusivamente alla diffusione [25].

Nei bronchioli terminali e respiratori e nella regione alveolare la diffusione browniana è molto efficace per le particelle di diametro inferiore al micron, dove il tragitto delle particelle copre una breve distanza ma il tempo di permanenza è comparativamente più lungo.

I farmaci nebulizzati impattano nelle vie aeree come una "goccia". Una volta in soluzione, il farmaco si diffonde nello strato di muco e penetra nell'ambiente acquoso del liquido pericellulare. Il tasso di diffusione attraverso il muco dipende da fattori quali lo spessore dello strato di muco, la viscosità del muco, la dimensione delle molecole di farmaco e l'interazione tra il farmaco e muco, come le interazioni elettrostatiche fra le molecole di farmaco cariche positivamente ed i residui di acido sialico a carica negativa delle glicoproteine del muco, così come il legame idrogeno e le interazioni idrofobiche.

Nella regione tracheobronchiale lo spessore dello strato di muco è di 0,5-5 um ma alcuni lavori suggeriscono che lo spessore in condizioni patologiche possa raggiungere i 50 um. Nel polmone sano lo strato di muco non costituisce uno strato immobile, ma è costantemente sospinto lungo le vie aeree dalle ciglia, che battono dalla periferia verso le vie aeree centrali. La regione tracheobronchiale è quasi completamente rivestita da ciglia. Verso la periferia della regione tracheobronchiale le ciglia sono meno abbondanti e sono assenti nella regione alveolare, per tale motivo il trasporto ciliare si origina a livello dei bronchioli terminali. Le particelle intrappolate nel muco vengono rimosse attraverso la *clearance* mucociliare dopo poche ore dalla deposizione. Le differenze anatomiche svolgono un ruolo importante nell'azione dei farmaci e nel loro assorbimento a livello della circolazione sistemica.

I farmaci topici devono essere mirati alla regione che costituisce il sito di azione, che è generalmente la regione tracheobronchiale. Tuttavia, la situazione è mal definita per molti farmaci topici polmonari. I farmaci broncodilatatori agiscono sul muscolo liscio delle vie aeree di conduzione e per tale motivo potremmo aspettarci una maggiore risposta farmacologica per una deposizione centrale di questi farmaci. L'azione topica dei farmaci antinfiammatori è complessa poiché non è ancora chiaro se l'infiammazione delle vie aeree centrali sia più o meno importante di quella delle vie aeree periferiche. La situazione è ulteriormente complicata dall'eventuale redistribuzione dei farmaci all'interno del polmone, che sembra verificarsi dopo la deposizione [26].

La maggior parte dei farmaci utilizzati correntemente nel trattamento delle patologie respiratorie interagiscono con i recettori espressi dalle cellule dell'apparato respiratorio. Questo rende l'aerosolterapia la via più efficiente per trattare le malattie delle vie aeree, poiché trasporta il farmaco a livello delle cellule-bersaglio ed ha un ridotto rischio di effetti collaterali sistemici. Sia i farmaci  $\beta_2$ -agonisti che gli anticolinergici interagiscono coi recettori del sistema autonomo situati a livello della muscolatura liscia delle grandi e piccole vie aeree. I  $\beta_2$ -agonisti possono anche interagire con i recettori  $\beta_2$  espressi su altre importanti cellule-bersaglio, inclusi i mastociti e le cellule delle venule. I broncodilatatori anticolinergici possono anche interagire coi recettori M3 sulle cellule infiammatorie, ma vi sono scarse conoscenze sulla distribuzione e la funzione di questi recettori. L'acetilcolina extraneuronale potrebbe avere un ruolo importante nell'attivazione di questi recettori muscarinici a livello delle cellule infiammatorie e delle piccole vie aeree che non sono innervate. I corticosteroidi sono attivi sui recettori dei glucocorticoidi (GR) che sono ampiamente distribuiti. Per i corticosteroidi la via inalatoria costituisce il miglior modo per permettere l'interazione con i GR intracellulari dell'albero respiratorio ma anche per evitare gli effetti collaterali derivanti dall'attivazione dei GR nei tessuti extrapolmonari. A livello polmonare ci sono molti altri recettori e per molti di questi, ad esempio i recettori per gli agonisti chemiotattici come le chemochine, sono in via di sviluppo farmaci antagonisti selettivi. Per i farmaci che inibiscono i recettori chemiotattici la via sistemica

semberebbe quella più appropriata, al fine di prevenire il reclutamento a livello delle vie aeree, ad opera di fattori chemiotattici locali, delle cellule infiammatorie che presentano tali recettori. Numerosi nuovi recettori, inclusi i cosiddetti "recettori orfani", sono stati oggi identificati, e costituiscono un potenziale oggetto di ricerca per nuove terapie dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva; la distribuzione di questi recettori è un importante fattore per predire il loro impiego e la loro utilità come farmaci. In futuro è probabile che i principali bersagli per la cura delle patologie polmonari siano gli enzimi, in particolare le chinasi e le fosfodiesterasi [27].

## Nebulizzazione dei broncodilatatori

### Nebulizzazione del salbutamolo

È difficile immaginare di poter trattare i pazienti con un malattia polmonare ostruttiva o broncospasmo senza l'impiego dei broncodilatatori  $\beta$ -adrenergici. L'uso di questi farmaci risale a migliaia di anni fa e solo di recente si è giunti ai  $\beta_2$ -agonisti selettivi attualmente utilizzati. I  $\beta_2$ -agonisti a breve durata di azione (*Short Acting Beta-adrenoceptor Agonist*, SABA) vengono solitamente utilizzati per gli accessi acuti di asma, quando è necessaria una rapida broncodilatazione, o come premedicazione nella broncoostruzione indotta dall'esercizio fisico. I SABA vengono inoltre utilizzati per il trattamento del *wheezing* da broncospasmo e dell'ostruzione acuta reversibile delle vie aeree. Il  $\beta$ -recettore esiste in una forma attiva ed una inattiva, in equilibrio tra loro. Il recettore è in forma attiva quando associato con l'unità  $\alpha$  della proteina G. Il  $\beta_2$ -agonista si lega al recettore  $\beta$  interagendo con diversi siti (dal III al VI) a livello della membrana delle cellule muscolari. Questo legame attiva la proteina G, posta sul versante intracellulare della membrana; la proteina G a sua volta determina l'attivazione dell'adenilato-ciclastasi con incremento della sintesi di adenosina monofosfato ciclico (AMPc) a partire dall'adenosina trifosfato. L'AMPc provoca il rilassamento della muscolatura liscia inattivando la catena leggera della miosina-chinasi, enzima che provoca la contrazione della muscolatura liscia. L'incremento dell'AMPc inibisce anche il rilascio intracellulare di calcio, con un conseguente rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree ed una diminuita sensibilità delle proteine contrattili.

Il salbutamolo (o albuterolo) è una molecola idrofila che lega il recettore sul versante extracellulare con rapida insorgenza d'azione. L'azoto del  $\beta$ -agonista si lega ad un residuo aspartato, mentre due residui di serina si legano con i gruppi idrossilici dell'anello benzenico del  $\beta$ -agonista; tuttavia, la durata del legame a livello del sito di azione è limitata, con conseguente durata d'azione relativamente breve (4-6 h). Il salbutamolo è una saligenina, presenta un gruppo metile in posizione 3 e un gruppo ossidrilico in posizione 4, che ne aumentano la durata di azione a 5-8 h. L'inizio della sua azione massima si ha dopo 15 minuti. Esistono diverse formulazioni di salbutamolo per via inalatoria (soluzione per nebulizzazione, pMDI, DPI).

L'accesso acuto di asma è un evento comune e costituisce il motivo di un notevole numero di visite sia da parte del medico ospedaliero che del medico di famiglia. Nell'esacerbazione acuta di asma il calibro delle vie aeree si riduce in modo significativo a causa dell'edema della mucosa, dell'ipersecrezione di muco e del broncospasmo. In base alla gravità dell'attacco, è necessario un trattamento con  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria insieme ad altri farmaci come i corticosteroidi. L'uso dei  $\beta_2$ -agonisti ha l'obiettivo di ridurre il broncospasmo. I più comuni sistemi utilizzati in età pediatrica sono i nebulizzatori e gli inalatori pre-dosati (spray) da utilizzare in accoppiata ai distanziatori con valvole.

La nebulizzazione produce una miscela composta dal  $\beta_2$ -agonista e da soluzioni saline, che viene inalata dal paziente respirando a volume corrente attraverso un boccaglio o una mascherina. Inoltre, la nebulizzazione può essere eseguita in aria ambiente o con supplementazione di ossigeno. La somministrazione del  $\beta_2$ -agonista mediante gli inalatori pre-dosati (*pressurized-Metered Dose Inhaler*, pMDI) in accoppiata ai distanziatori con valvole (*Valved Holding Chamber*, VHC) è ampiamente utilizzata nell'attacco acuto di asma. Lo spray pre-dosato eroga il farmaco all'interno del distanziatore il quale viene svuotato dal paziente dopo uno o più respiri.

La scelta del dispositivo da utilizzare per la somministrazione del salbutamolo per via aerosolica nella crisi acuta di broncoostruzione in ogni singolo paziente è ancora un argomento molto dibattuto. Ciascun dispositivo, nebulizzatore e pMDI con distanziatore, ha vantaggi e svantaggi.

In merito a questa scelta le Linee Guida *evidence based* dell'American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology concludono che i nebulizzatori ed i pMDI + distanziatori con valvole sono sostanzialmente equivalenti [28]. Inoltre, una recente Cochrane conclude che i pMDI muniti di distanziatore producono risultati almeno equivalenti ai nebulizzatori, non evidenziandosi differenze significative tra i due metodi di somministrazione nei ricoveri ospedalieri (RR=0,72; 95% CI: 0,47-1,09 h) e nel miglioramento di PEF (*Peak Expiratory Flow*, picco di flusso espiratorio) e FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio forzato in 1 secondo). Tuttavia, nei bambini con asma acuto l'uso del distanziatore sembra più vantaggioso [29] per i seguenti motivi: durata significativamente più breve del ricovero nei reparti di emergenza, con una media di circa -0,53 ore (95% CI: da -0,62 a -0,44 h); frequenza cardiaca più bassa, con una differenza media rispetto al livello basale di -6,27% (95% CI: -8,29 a -4,25 h).

In questa revisione sono state eseguite analisi comparative tra i nebulizzatori ed i distanziatori o VHC di diversi produttori. I nebulizzatori ed i distanziatori erogano una differente quantità di farmaco a seconda del modello del dispositivo e a seconda del tipo di farmaco. Alcuni Autori hanno inoltre utilizzato la revisione Cochrane [30], partendo dal presupposto che tutti i nebulizzatori o i distanziatori erogano la stessa quantità di farmaco, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato che esiste una significativa differenza anche tra dispositivi appartenenti alla stessa categoria. Barry ed O'Callaghan, ad esempio, hanno dimostrato che esistono grandi differenze nell'erogazione del salbutamolo quando si utilizzano diversi modelli di nebulizzatori [31]. Risultati analoghi sono stati recentemente descritti a riguardo della diversa erogazione del salbutamolo da parte di differenti combinazioni di pMDI-distanziatori o VHC [32]. Questi dati hanno evidenziato la diversità dei dispositivi anche appartenenti alla stessa categoria, sottolineando che quello che è valido per un dispositivo, non lo è per un altro. Inoltre l'efficacia clinica, che costituiva l'*outcome* delle Linee Guida sopracitate e della revisione Cochrane, solitamente valutata come variazione del FEV<sub>1</sub>, può risultare equivalente per la curva dose-effetto del salbutamolo, nonostante la deposizione del farmaco risulti significativamente maggiore.

In un recente studio Mazahr e collaboratori [33] hanno stimato la deposizione polmonare del salbutamolo, misurando l'escrezione urinaria del farmaco dopo trenta minuti dall'inalazione. Questi Autori hanno dimostrato che cinque dosi di 100 mcg di salbutamolo somministrate attraverso pMDI collegato ad un distanziatore di grande volume trattato in maniera antistatica, Volumatic™ (GlaxoSmithKline), corrispondevano, in termini di quantità depositate a livello polmonare, a 5 mg di salbutamolo in 2,5 mL, diluiti con 4 mL di soluzione fisiologica nebulizzati con Sidestream™ chamber (Respironics, Tangmere, UK) e compressore Portaneb™ (Respironics). Inoltre, misurando l'escrezione urinaria di salbutamolo nelle 24 ore successive all'inalazione, gli Autori hanno evidenziato che utilizzando il distanziatore si ha una minore distribuzione sistemica del farmaco e questo spiegherebbe la minore incidenza di effetti collaterali sistemici (aumento della frequenza cardiaca) riportati nella revisione [29]. A tal proposito è importante sottolineare che in assenza di dati relativi alla quantità di farmaco erogata da ciascun dispositivo ed alla quantità depositata a livello polmonare è difficile fare confronti metodologicamente corretti. Anche utilizzare i dati della revisione Cochrane può portare a conclusioni errate. Nonostante l'ampia disponibilità di pMDI più distanziatore o VHC, i nebulizzatori continuano ad essere comunemente utilizzati per la terapia inalatoria, anche grazie alle numerose evoluzioni tecnologiche (*vibrating mesh, adaptive aerosol delivery syestes*) già disponibili in commercio. I nebulizzatori sono prodotti per essere utilizzati, in base al giudizio del medico, con una grande varietà di farmaci, spesso provenienti da diverse industrie farmaceutiche. Ciò avviene anche per i pMDI, dove distanziatore o VHC non sono specifici per ogni tipo di pMDI. In considerazione di tali problemi, in Europa, è stata di recente introdotta una normativa da parte della European Medicines Agency (EMA) relativa ai nebulizzatori ed i distanziatori o VHC, ove si richiedono i dati di *output* di tali dispositivi ([www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enfin.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enfin.pdf)). Nei reparti di emergenza il problema cruciale da considerare è che l'inalazione mediante alcuni nebulizzatori può costituire un rischio potenziale nel determinare la diffusione per via aerea di infezioni tra pazienti ed operatori sanitari che sono a stretto contatto fra loro.

Ignorare questo rischio clinico produrrebbe, nel sistema sanitario, un importante impatto sociale ed economico.

#### Nebulizzazione dell'ipratropium bromuro

L'ipratropium bromuro (IB) è un broncodilatatore appartenente alla famiglia degli anticolinergici. Sotto il profilo fisico-chimico, l'IB si presenta come una sostanza cristallina, solubile in mezzi acquosi e alcoolici [34]. L'emivita dell'IB quando somministrato per via inalatoria è di circa 1,6 ore. Esso viene legato solo in minima parte (0-9% *in vitro*) all'albumina e all' $\alpha$ -1-glicoproteina acida. Una volta somministrato per via aerosolica, viene assorbito solo in scarsa misura dalla mucosa nasale o bronchiale; la quota penetrata nel circolo ematico è parzialmente metabolizzata per idrolisi esterica in prodotti biologicamente inattivi. L'IB rappresenta un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici M1, M2 e M3. Il blocco dei recettori M2 determina un aumentato rilascio presinaptico di acetilcolina e può antagonizzare l'effetto broncodilatatore indotto dal blocco dei recettori M3. Sebbene i SABA siano considerati i broncodilatatori più efficaci, l'aggiunta degli anticolinergici si ritiene possa ridurre l'ostruzione delle vie aeree associata all'aumento del tono broncomotore, all'edema e all'ipersecrezione [35]. Le attività dell'IB nel bambino sembrano analoghe a quelle dell'adulto ma a tutt'oggi mancano in età pediatrica studi dotati di potere statistico adeguato e di durata sufficiente.

Le Linee Guida consigliano l'utilizzo dei SABA insieme con gli anticolinergici nei pazienti con asma acuto severo o gravemente minaccioso per la vita. Una metanalisi di Rodrigo e Castro-Rodriguez ha riportato una significativa riduzione nella probabilità di ricovero ospedaliero (RR=0,73; 95% IC 0,63-0,85; p=0,0001) in bambini con asma riacutizzato trattati con gli anticolinergici [36]. Dieci studi inclusi nella metanalisi, con un numero cumulativo di 1.786 bambini e adolescenti, riportano dati sull'incidenza di ricovero ospedaliero [37-46]. In uno studio venivano testati due protocolli di trattamento (dose singola *versus* dosi multiple fisse) [39] e in tre i dati venivano stratificati per severità dell'asma (moderata e severa) [42-44]. Al termine del trattamento i pazienti che avevano ricevuto un trattamento combinato con  $\beta_2$ -agonisti e anticolinergici risultavano avere una più bassa percentuale di

ammissione in ospedale. L'NNT (*Number Needed to Treat*) risultava di 13 (95% IC 9-28), indicando quindi che tredici bambini devono essere trattati con SABA e anti-colinergici per prevenirne in uno il ricovero. La stratificazione sulla base della severità clinica dell'asma (moderata *versus* severa) e l'intensità del trattamento con anticolinergici (protocollo con dose singola *versus* dose fissa multipla) suggerivano un *trend* verso una minore percentuale di ammissione ospedaliera nei soggetti con attacchi d'asma più severo e trattati con dosi multiple di anticolinergici. Infatti, l'NNT per prevenire un ricovero nei pazienti con asma grave risultava pari a 7 (95% IC 4-16). La percentuale di ammissione in ospedale non variava comunque escludendo gli studi che non riportavano esplicitamente il dato (RR=0,73; 95% IC 0,62-0,85, I<sup>2</sup>=0%). Inoltre, l'uso di corticosteroidi sistemici non modificava l'*outcome* (RR=0,69; 95% IC 0,58-0,81). L'uso combinato IB più  $\beta_2$ -agonisti produceva anche un miglioramento significativo nei parametri spirometrici a 60-120 minuti dopo il termine del trattamento nei bambini trattati (SMD = 20,54; 95% IC 20,28-20,81; p=0,0001). Nove degli studi inclusi nella metanalisi valutavano la risposta al trattamento di bambini e adolescenti con asma acuto attraverso la spirometria [37, 39-40, 42, 46-50]. Cinque lavori riportavano la modificazione percentuale del FEV<sub>1</sub> [37, 47-50] tre quella del PEF<sub>R</sub> (PEF Rate, misuratore di picco di flusso espiratorio) [40, 42, 46], uno il cambiamento del FEV<sub>1</sub> in percentuale rispetto al predetto FEV<sub>1</sub> [39], e uno la variazione in percentuale delle resistenze respiratorie [41]. Inoltre, un *trial* testava due protocolli di trattamento (dose singola e dosi fisse multiple) [39] e uno studio presentava i dati stratificandoli in base alla severità dell'ostruzione (moderata *versus* severa) [42]. I dati venivano registrati 60-120 minuti dopo l'ultimo trattamento combinato. Raggruppando tutti gli studi, un miglioramento significativo nei parametri spirometrici favoriva il gruppo che riceveva il trattamento combinato (SMD = 20,54; 95% IC 20,28-0,81; p=0,0001). Comunque, gli studi dimostravano una significativa eterogeneità tra di loro ( $\chi^2=23,41$ , df=10, I<sup>2</sup>=57,3%; p=0,009). Quando i sette lavori che riportavano i dati sul FEV<sub>1</sub> [37, 39, 46-50] venivano raggruppati (modificazioni del FEV<sub>1</sub> in percentuale rispetto al basale o al predetto) e stratificati secondo l'intensità del trattamento con anticolinergici (una o due

dosi *versus* più di due dosi), una significativa omogeneità tra gli studi veniva raggiunta. In questo modo, l'uso di più di due dosi di anticolinergici dimostrava effetti superiori rispetto alle basse dosi. I pazienti trattati con una o due dosi di anticolinergici avevano un aumento medio nel FEV<sub>1</sub> del 12,4% (95% IC 5,4-19,4) rispetto a quelli che non ricevevano il trattamento, mentre quelli che ricevevano più di due dosi facevano osservare un aumento medio del 16,3% (95% IC 8,2-24,5). Tre degli studi pediatrici [41-42, 44] riportavano una diminuzione significativa nello score clinico dopo trattamento combinato (SMD = 20,29; 95% IC 20,51-20,07; p=0,01). Per quanto riguarda gli effetti indesiderati del trattamento, non veniva riportata una maggiore incidenza di reazioni avverse nei soggetti trattati secondo protocolli di dosaggio multiplo o singolo. Analogamente, nessuna differenza veniva osservata tra i diversi gruppi nei cinque studi in cui veniva riportata la presenza di tremori dopo la terapia (RR = 1,15; 95% IC 0,79-1,69; p=0,46).

Il respiro sibilante (*wheezing*) rappresenta una patologia comune durante tutta l'età prescolare e appare in aumento, sebbene l'entità del fenomeno non sia ancora oggi ben definita. La maggior parte degli episodi di *wheezing* nelle prime epoche di vita è precipitata da infezioni virali. Il trattamento nei bambini molto piccoli resta ancora oggi piuttosto controverso. Gli anticolinergici sono infatti spesso prescritti anche in questa fascia di età ma il loro impiego varia grandemente da centro a centro e la loro efficacia nella pratica clinica è oggetto di discussione. Everard e collaboratori, in una metanalisi, hanno valutato gli effetti degli anticolinergici nel *wheezing* di bambini di età inferiore ai due anni [51]. Sei studi, comprensivi di 321 lattanti in tre differenti *setting*, venivano ritenuti eligibili e pertanto inclusi nella metanalisi [52-57] due di essi erano condotti al Pronto Soccorso, tre in ospedale e uno tra i pazienti ambulatoriali. Uno studio di quelli condotti in ambito ospedaliero utilizzava la formulazione in aerosol dosato con lo spacer, e non quella aerosolica. Rispetto ai  $\beta_2$ -agonisti da soli, la combinazione IB con  $\beta_2$ -agonisti era associata ad una minore necessità di trattamenti aggiuntivi, sebbene nessuna differenza venisse rilevata nella risposta al trattamento, compresa la frequenza respiratoria e la saturazione arteriosa al Pronto Soccorso. Anche la durata della degenza non era

differente nel gruppo trattato con IB *versus* placebo o nel gruppo che riceveva l'IB insieme con i  $\beta_2$ -agonisti *versus*  $\beta_2$ -agonisti somministrati da soli. Comunque, la terapia combinata con IB e  $\beta_2$ -agonisti, a confronto con il placebo, dimostrava un significativo miglioramento nello score clinico a 24 ore. Nello studio condotto in un *setting* domiciliare [52], il trattamento di mantenimento con IB veniva percepito dai genitori come preferibile rispetto a quello con soluzione acquosa (OR 0,15; 95% IC 0,04-0,64) e migliore rispetto al placebo per quanto riguardava la risposta immediata (OR 0,11; 95% IC 0,02-0,58), sebbene non si dimostrassero differenze nell'attenuazione dei sintomi in base al diario clinico (OR 0,60; 95% IC 0,19-1,88). I due studi condotti in un dipartimento di emergenza non includevano un gruppo trattato con placebo [53-54]. In uno di questi, l'uso dell'IB al Pronto Soccorso in aggiunta ai  $\beta_2$ -agonisti si associava ad una minore probabilità di trattamento aggiuntivo dopo 45 minuti dalla terapia rispetto al trattamento con soli SABA (OR 0,22; 95% IC 0,08-0,61) [53]. Nell'altro, nessuna differenza nei due gruppi veniva registrata nella frequenza con cui la risposta al trattamento veniva giudicata "eccellente", o nel miglioramento della frequenza respiratoria o della saturazione arteriosa. Un singolo studio compiuto in un *setting* ospedaliero ha comparato il trattamento con IB *versus* placebo [55]. Nello studio non venivano osservate differenze nella durata dell'ospedalizzazione con l'aggiunta dell'IB ai  $\beta_2$ -adrenergici nei 31 pazienti arruolati (Differenza Media Pesata -0,4 giorni; 95% IC 1,4-0,61 giorni). In un altro studio la terapia combinata di IB e  $\beta_2$ -agonisti produceva una significativa riduzione nel numero d'insuccessi in base al *clinical score* a 24 ore rispetto al trattamento con placebo (soluzione salina) [56] (OR 0,06; 95% IC 0,01-0,23). Ad ogni modo, la qualità metodologica di questo studio era molto bassa (Jadad=2) e il disegno stesso dello studio non consente di trarre conclusioni riguardo a quale dei due farmaci (o la stessa combinazione) fosse responsabile dell'*outcome* clinico ottenuto.

### Nebulizzazione dei corticosteroidi

Gli ICS hanno un ruolo fondamentale nella terapia antinfiammatoria delle malattie respiratorie, in particolare nell'asma [58]. Questi farmaci, come indicato dalle Linee Guida, costituiscono il caposaldo

della terapia di mantenimento. Inoltre gli ICS sono stati proposti nel trattamento degli episodi di riacutizzazione dell'asma, anche se le evidenze che suggeriscono il loro impiego non sono attualmente sufficienti [59]. In Letteratura sono stati riportati effetti benefici della somministrazione di dosi multiple ed elevate di ICS, con una riduzione dei ricoveri ospedalieri [60] e del rischio di ricadute, se la terapia con ICS veniva consigliata alla dimissione [61]. La terapia con ICS è risultata utile anche nel trattamento del *wheezing* multifattoriale e/o del *croup*.

Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito di azione. Pertanto ciò che è valido per la somministrazione dei farmaci attraverso i pMDI o PDI è valido anche per i nebulizzatori. Tuttavia, l'uso dei nebulizzatori per la somministrazione di ICS ha alcune importanti limitazioni. La caratteristica igroscopica del farmaco è un fattore importante nel determinare la sua solubilità nel diluente utilizzato (di solito soluzione salina).

Dato che ICS come il beclometasone dipropionato (BDP) ed il fluticasone propionato (FP) sono di minore solubilità in acqua, la loro erogazione, utilizzando un nebulizzatore, è diversa da quella di farmaci più solubili come la flunisolide (FLU) e la budesonide (BUD) [62-63]. La riduzione della solubilità in acqua e l'aumento della viscosità determinano la formazione di particelle in maggior parte di grandi dimensioni. Questo fa sì che, come espresso in precedenza, la maggior parte delle goccioline di aerosol generate torna indietro nell'ampolla. Le particelle di più grandi dimensioni vengono, infatti, bloccate nell'ampolla dal deflettore e soltanto quelle più piccole escono dall'ampolla [4, 64]. Così facendo il farmaco rimane intrappolato nel nebulizzatore insieme al diluente invece di essere erogato all'esterno come particella respirabile. Inoltre le dimensioni delle particelle prodotte dai nebulizzatori sono piuttosto eterogenee, determinando così una minore deposizione di farmaco a livello delle basse vie aeree.

D'altro canto, la nebulizzazione può offrire alcuni vantaggi rispetto agli altri sistemi di inalazione. Negli inalatori di polvere secca (DPI), gli ICS sono solitamente inalati in forma di microcristalli, che si devono disciogliere nel muco epiteliale. La lipofilia di un farmaco può ritardare la sua solubilità in acqua, e questo, in alcune condizioni, può risultare

vantaggioso. Un ICS deve essere sufficientemente idrosolubile così da evitare di essere rimosso con il meccanismo della *clearance* mucociliare prima della sua completa solubilizzazione [65]. Le goccioline di aerosol generate dai nebulizzatori si aggregano con minor facilità rispetto a quelle emesse dai DPI, poiché sono disciolte in un diluente. I nebulizzatori sono in grado di trattare in maniera efficace una più vasta superficie polmonare rispetto ai DPI in quanto le goccioline liquide hanno la tendenza a diffondersi sotto l'azione della forza di tensione superficiale. La soluzione del farmaco, prima di essere assorbita attraverso la membrana alveolare, può estendersi su una superficie alveolare relativamente grande sotto l'azione delle forze di diffusione, che prendono origine dalla differenza di tensione superficiale tra le goccioline di aerosol e il surfactante che ricopre le vie aeree e gli alveoli [66]. Il contributo di questi meccanismi sulla farmacocinetica generale degli ICS deve essere ancora completamente chiarito.

La scelta della formulazione degli ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco. Senza informazioni sul diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) del farmaco e sulla percentuale delle particelle respirabili erogate, la dose inalata non può essere nota e i risultati degli studi clinici possono non essere esplicativi [67]. Studi sull'*output* di farmaco con nebulizzatori pneumatici hanno dimostrato che l'*output* e la percentuale di particelle respirabili (<4,3 µm) dei corticosteroidi aumentano con il crescere della solubilità [68]. In una serie di studi condotti da O'Callaghan e collaboratori l'erogazione di FLU, BPD e BUD da due nebulizzatori jet, Nebula® e BimboNeb® è stata valutata utilizzando un separatore di liquido multistadio [69-71] evidenziando un vantaggio per FLU in termini di erogazione e di MMAD.

Questo dato, insieme a quello dell'efficacia clinica degli steroidi presi in esame, dimostra che i differenti steroidi per via inalatoria vanno conosciuti nelle loro caratteristiche fisiche che comportano dosaggi differenti con i nebulizzatori e i *device* attualmente disponibili.

#### ICS erogati con sistemi di nebulizzazione versus distanziatori con valvole (VHC)

In Letteratura esiste una sola *review* che riporta le evidenze attuali sull'efficacia, sicurezza, tollerabilità e convenienza degli ICS, somministrati con

nebulizzatore o con VHC, nel trattamento dell'asma cronico [72]. In questa *review* sono stati identificati solo tre studi che soddisfano tutti i criteri di inclusione e tutti questi lavori hanno un numero esiguo di pazienti. Sebbene i tre studi rispettassero i criteri di inclusione, i regimi di trattamento utilizzati erano diversi e gli studi differivano significativamente in termini di qualità metodologica. Soltanto uno studio era di buona qualità, con punteggio 4 allo score Jadad [73].

Sono stati reclutati pazienti adulti (26 adulti: 9 maschi, 17 femmine; *range* di età: 27-62 anni) affetti da asma moderato e con un controllo sub-ottimale. Il gruppo trattato con VHC assumeva 1600 mcg/die di BUD utilizzando MDI+Nebuhaler. In questo studio è importante sottolineare l'impiego di un sistema di nebulizzazione standardizzato: il nebulizzatore Pari Inhalier Boy, con boccaglio, e compressore ad aria con un flusso di 8 litri/minuto Medic-Aid CR60. Per il suo utilizzo, i pazienti erano istruiti ad attivare il nebulizzatore solo durante l'inspirazione. Non è chiaro se i piccoli miglioramenti nel picco di flusso espiratorio (PEFR) al mattino e alla sera registrati utilizzando il nebulizzatore con BUD siano clinicamente significativi. Entrambe le dosi nominali (2000 o 8000 mcg/die) di BUD nebulizzata hanno portato al miglioramento di almeno uno degli aspetti valutati per il controllo dei sintomi. Comunque la valutazione di questi cambiamenti è difficile da trasferire nella pratica clinica in quanto le scale dei sintomi utilizzate non sono state sottoposte ad una procedura di validazione per definire la soglia corrispondente ad un significativo cambiamento clinico in risposta al trattamento. Inoltre nello studio non sono stati valutati la qualità della vita in relazione allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQOL) né i costi, né *endpoint* fondamentali come la frequenza delle riacutizzazioni e gli accessi in ospedale.

Il secondo studio [74] era caratterizzato da una qualità metodologica inferiore (punteggio 2 allo score Jadad) poiché lo studio era in aperto e non in cieco. Il gruppo di studio era composto da 37 adulti (età 18-70 anni) trattati con FP (2000 mcg/die) mediante pMDI+Volumatic o con BUD (2000 o 4000 mcg/die) mediante nebulizzatore.

Il lieve vantaggio ottenuto con l'impiego del FP+VHC rispetto alla BUD con il nebulizzatore, in termini di PEFR registrato al mattino e di riduzione della sua variabilità diurna, non è valutabile dal punto di vista clinico.

Un altro studio ha confrontato, nei lattanti e nei bambini, l'utilizzo del nebulizzatore rispetto a pMDI+VHC [75]. La dose di BUD era di 200 mcg utilizzando pMDI+Aerochamber o di 25 mcg utilizzando il nebulizzatore (*HaloLite Paediatric Nebulizer*, HPN) con maschera. La dose mediana di farmaco erogato era di 53 mcg (*range* 17-85 mcg) per pMDI+Aerochamber e 36 mcg (*range* 31-45 mcg) per l'HPN. La reale aderenza al trattamento (espressa dal prodotto della percentuale dei trattamenti prescritti e iniziati e la percentuale dei trattamenti iniziati e correttamente eseguiti) era del 23% per l'HPN (*range* 0-96%) e 36% per il pMDI+VHC (*range* 0-74%) e suggeriva che parte dei genitori dei dodici bambini coinvolti nello studio (*range* di età 11-36 mesi) preferiva usare il distanziatore, e che il nebulizzatore mostrava una minore variabilità nella dose di farmaco somministrata. L'importanza clinica di questi dati non è nota, poiché lo studio non considera *outcome* correlati all'asma.

#### Studi comparativi

Gli studi comparativi che confrontano gli effetti dei corticosteroidi utilizzati per via inalatoria sono rari, probabilmente perché non sono prescritti frequentemente e per la mancanza di un forte interesse da parte dell'industria farmaceutica.

In uno studio finalizzato a caratterizzare l'erogazione e i profili aerodinamici di diversi steroidi inalatori (triamcinolone acetone, FP, BDP e FLU) mediante una metodica gravimetrica si è visto come le caratteristiche delle molecole e la combinazione delle stesse con uno specifico nebulizzatore possano significativamente influenzare l'effettiva erogazione del farmaco. Sebbene tutte le molecole siano state erogate con formazione di particelle entro un *range* ottimale per la deposizione nelle vie aeree periferiche, flunisolide si è dimostrata essere più efficientemente nebulizzata rispetto alle altre molecole [76].

Terzano e collaboratori, in uno studio in aperto e randomizzato, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di una terapia di quattro settimane con FLU (500 µg per due volte al giorno) rispetto ad una terapia con BUD (500 µg per due volte al giorno) in un gruppo di 133 bambini affetti da asma di grado lieve-moderato e di età compresa tra i 6 e i 14 anni. I farmaci erano somministrati utilizzando un nebulizzatore *open vent breath enhanced* LC Plus Pari Boy® [77]. Gli autori hanno

riportato che, dopo il trattamento, si evidenziava un incremento significativo del picco di flusso espiratorio al mattino e del FEV<sub>1</sub>, una riduzione dell'impiego di farmaci d'urgenza e del livello di gravità della malattia (*day-time asthma score*), senza differenze significative tra i due diversi trattamenti. Una significativa riduzione dei risvegli notturni dovuti all'asma si evidenziava solo nel gruppo trattato con FLU ( $p < 0,001$ ).

In uno studio di Decimo e collaboratori gli Autori hanno valutato l'effetto della FLU *versus* BUD in aggiunta al salbutamolo durante le esacerbazioni di asma in quaranta bambini in età prescolare (3-5 anni) [78]. In questo studio randomizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, è stato valutato l'effetto di dosi elevate di FLU nebulizzata (40 µg/kg due volte al giorno per sette giorni, seguiti da 20 µg/kg due volte al giorno per quattordici giorni) *versus* BUD nebulizzata (500 µg due volte al giorno per sette giorni, seguiti da 250 µg/kg al giorno per quattordici giorni) in associazione al salbutamolo (200 µg quattro volte al giorno, erogati con distanziatore), utilizzando come indicatori di efficacia le resistenze delle vie aeree ed un punteggio dei sintomi. Le resistenze delle vie aeree sono risultate significativamente ridotte dopo sette giorni ( $p < 0,01$  FLU,  $p < 0,05$  BUD) e alla fine del trattamento ( $p < 0,05$  FLU,  $p < 0,05$  BUD) in entrambi i gruppi. Tuttavia, dopo i primi sette giorni, la riduzione delle resistenze è stata più rapida nel gruppo trattato con FLU rispetto al gruppo trattato con BUD ( $p < 0,01$ ). Durante i primi sette giorni di trattamento, il punteggio dei sintomi è diminuito in entrambi i gruppi, tuttavia la diminuzione è risultata maggiore nel gruppo trattato con FLU ( $p < 0,05$ ) rispetto a quello trattato con BUD.

Terzano e collaboratori hanno effettuato uno studio randomizzato, multicentrico, per confrontare l'efficacia e la tollerabilità di BDP *versus* BUD nebulizzati, in 127 bambini (età media 6-14 anni) con asma lieve-moderato persistente [79]. L'asma è stata valutata attraverso la misurazione del PEFR e la risposta al test di reversibilità bronchiale. Ai bambini sono stati somministrati per nebulizzazione dosaggi giornalieri di 800 µg *bid* di BDP o 1000 µg di BUD *bid*. I parametri valutati dopo quattro settimane di trattamento sono stati PEFR, FEV<sub>1</sub> ed utilizzo di farmaci della fase acuta. I risultati ottenuti hanno dimostrato che nel gruppo BDP il PEFR è aumentato da 177,5 +/- 80 L/min a 246,6 +/- 84,2 L/min ( $p < 0,001$  vs

basale), mentre nel gruppo BUD l'incremento è stato da 180,4 +/- 77,8 L/min a 260,9 +/- 84,1 L/min ( $p < 0,001$  vs basale) (NS tra i trattamenti). Il FEV<sub>1</sub> (% del predetto) è aumentato da 77,8% a 92,7% ( $p < 0,001$  vs basale) e da 74,1% a 95,9% ( $p < 0,001$  vs basale) rispettivamente nel gruppo BUD e BDP (NS tra i trattamenti). I pazienti hanno ridotto l'impiego di salbutamolo del 76% e del 81% rispettivamente nel gruppo BUD e BDP ( $p < 0,001$  vs basale, NS tra i trattamenti). In sei pazienti, quattro dal gruppo BDP e due dal gruppo BUD si sono verificati eventi avversi di entità lieve-moderata che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

De Benedictis e collaboratori hanno valutato, in uno studio multicentrico, randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli, l'effetto del FP nebulizzato versus BUD in aggiunta al salbutamolo per via inalatoria nei bambini con asma [80]. I parametri di *outcome* nello studio includevano il punteggio dei sintomi di asma diurno e notturno, l'uso di farmaci della fase acuta ed i valori di PEF rilevati al mattino e alla sera. Per lo studio sono stati arruolati 168 bambini di età compresa fra 4 e 15 anni. I risultati hanno dimostrato un miglioramento del PEF al mattino significativamente maggiore nei pazienti trattati con FP ( $p = 0,032$ ) e la percentuale di notti senza sintomi significativamente più alta nel gruppo BUD ( $p = 0,006$ ). Nessuna differenza è stata riscontrata nei giorni liberi da sintomi. Non sono state rilevate differenze tra i gruppi nella percentuale di giorni/notte liberi da terapia della fase acuta e nei test di funzionalità respiratoria eseguiti in regime ambulatoriale. In 51 bambini sono state inoltre misurate le concentrazioni di cortisolo al mattino e l'escrezione urinaria di cortisolo durante la notte (30 bambini) e non è stata osservata nessuna evidenza di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Delacourt e collaboratori, in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 14 settimane, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di BDP e BUD in bambini in età prescolare con asma persistente grave di età compresa tra 6 mesi a 6 anni [81]. Dosaggi giornalieri di BDP 800 ug e BUD 750 ug suddivisi in due somministrazioni al giorno sono stati utilizzati in aggiunta alla terapia di mantenimento. Gli *outcome* primari dello studio erano costituiti dal numero di pazienti che non hanno

presentato episodi di esacerbazioni ed il numero medio di esacerbazioni totali. Sono stati anche valutati il numero di notti e di giorni in cui i pazienti hanno presentato *wheezing*, la necessità di ricorso a steroidi per via orale, gli effetti collaterali ed i valori di cortisolo urinario.

I risultati hanno dimostrato che la percentuale di pazienti che non hanno presentato riacutizzazioni maggiori era del 40,4% e 51,7% rispettivamente per il gruppo trattato con BDP e per quello trattato con BUD ( $P = n.s.$ ), mentre la percentuale media di esacerbazioni (maggiori e minori) risultava diminuita del 37,5% nel gruppo che aveva ricevuto BDP e del 23,3% nel gruppo in terapia con BUD. Entrambi i trattamenti sono stati associati ad una riduzione marcata del numero di episodi notturni di *wheezing* e del numero di giorni di terapia con steroidi orali. Inoltre, i due gruppi di trattamento hanno presentato simili eventi avversi sia per tipo che per incidenza. Sono stati riportati solo undici eventi avversi e non si sono verificati eventi avversi gravi correlati al trattamento. I valori di cortisolo urinario e la crescita staturale e ponderale non sono state influenzate da nessuno dei due trattamenti.

Leflin e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane, comprendente 287 bambini (età 2-6 anni) con asma persistente, volto a confrontare l'effetto di BUD nebulizzata e quello del sodio cromoglicato [82]. Il principale parametro di *outcome* era la frequenza delle esacerbazioni asmatiche. Parametri secondari includevano la durata del periodo libero da eventi acuti e quello libero dall'impiego di farmaci aggiuntivi, il punteggio dei sintomi dell'asma, l'utilizzo di farmaci della fase acuta ed il ricorso alle strutture sanitarie. I dosaggi utilizzati nello studio erano rispettivamente 500 ug al giorno di BUD e di 20 mg per quattro volte al giorno di sodio cromoglicato, per otto settimane, seguite da modificazione della dose a discrezione dello sperimentatore. I risultati hanno dimostrato che il gruppo trattato con BUD presentava una media (mediana) di esacerbazioni di asma di 1,23 (0,99) all'anno rispetto a 2,41 (1,85) del gruppo trattato con il cromoglicato, periodi più lunghi liberi da esacerbazioni e da utilizzo di farmaci aggiuntivi, miglioramenti più evidenti nel punteggio dei sintomi dell'asma, riduzione dell'uso di farmaci della fase acuta ed un minor numero di visite urgenti.

Manjra e collaboratori, in uno studio internazionale, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della nebulizzazione di fluticasone propionato (FP) rispetto all'assunzione per via orale di prednisolone solubile in 321 bambini (età 4-16 anni) con una riacutizzazione di asma [83]. Sono stati somministrati FP nebulizzato (1 mg due volte *die*) o prednisolone orale (2 mg/kg *die*) per quattro giorni e poi 1 mg/kg *die* per sette giorni. I parametri valutati sono stati il PEF al mattino e alla sera, il punteggio dei sintomi e gli eventi avversi. I pazienti nel gruppo trattato con FP hanno mostrato un aumento significativamente maggiore nel PEF al mattino rispetto ai pazienti del gruppo trattato con il prednisolone (differenza = 9,51 min (-1); IC = 2,1, 16,8;  $p = 0,034$ ) in un diario di sette giorni. Aumenti simili per entrambi i trattamenti sono stati rilevati nel PEF alla sera. Il PEF misurato durante la visita risultava migliorato in entrambi i trattamenti, ma significativamente maggiore nei pazienti trattati con FP dopo sette giorni (differenza = 11,41 min (-1); IC = 2,8, 20,0;  $p = 0,029$ ). Entrambi i trattamenti hanno ridotto i punteggi dei sintomi in misura simile. I due trattamenti sono risultati ben tollerati, e non è stata evidenziata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi.

Giorgi e collaboratori, in uno studio randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, hanno valutato in una popolazione di 44 bambini con asma lieve in età prepuberale (età compresa fra 6 ed 11 anni) l'efficacia e l'influenza sul metabolismo dell'osso e del collagene dell'utilizzo giornaliero di 1200 ug di FLU (14 bambini), di 600 ug di FLU in combinazione con 60 mg di sodio cromoglicato (15 bambini), di 60 mg di solo sodio cromoglicato (15 bambini) [84]. L'*outcome* primario era costituito dalla valutazione del metabolismo osseo e del collagene (valutato misurando osteocalcina sierica, fosfatasi alcalina ossea, procollagene di tipo I, peptide C-oxysterminale e telopeptide del collagene di tipo I). Gli *outcome* secondari erano il FEV<sub>1</sub> e l'utilizzo di farmaci al bisogno. Nessuna differenza significativa è stata osservata nei marcatori metabolici in tutti i gruppi prima e dopo il trattamento, anche se è stata osservata un'ampia variabilità nella risposta individuale. Nel gruppo trattato con sola FLU 1200 ug/*die* il FEV<sub>1</sub> risultava significativamente migliorato dopo tre mesi di trattamento ( $p < 0,01$ ), mentre negli altri due gruppi è stato

osservato un miglioramento non significativo del FEV<sub>1</sub>. Le percentuali dell'utilizzo di farmaci della fase acuta sono state rispettivamente del 14,3% nel gruppo trattato con FLU 1200 ug *die*, del 20% nel gruppo trattato con FLU 600 ug *die* in combinazione con 60 mg di sodio cromoglicato e del 53,3% nel gruppo trattato con solo sodio cromoglicato 60 mg *die*.

Murphy e collaboratori hanno valutato lo stato di salute dei bambini asmatici e la qualità della vita dei *caregiver* [85]. In un *trial* randomizzato di 52 settimane, sono stati esaminati bambini di età compresa tra 2 e 6 anni con asma da lieve a moderato persistente, cui sono stati somministrati BUD 500 ug *die* versus sodio cromoglicato 20 mg quattro volte al giorno, per otto settimane, con un successivo aggiustamento della dose a discrezione dei ricercatori. Alcuni questionari, il *Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ), il *Compliance/Caregiver Satisfaction Questionnaire* (CCSQ), il *Modified Child Health Questionnaire-Parent Form 50* (CHQ-PF50) and il *Functional Status-III* (FS-III) sono stati somministrati all'inizio e dopo 8, 28 e 52 settimane di trattamento. I risultati hanno dimostrato un miglioramento più evidente dei valori basali nei domini specifici (attività e funzione emotiva) e nei punteggi totali del PACQLQ ad ogni rilevazione (settimane 8, 28 e 52) per i *caregiver* dei pazienti trattati con BUD rispetto ai *caregiver* dei pazienti trattati con sodio cromoglicato. Solo il gruppo in terapia con BUD soddisfaceva i criteri richiesti per un miglioramento clinicamente rilevante ( $\geq 0,5$  unità) in tutti i campi del PACQLQ alla settimana 8; tale miglioramento si è mantenuto anche alle settimane 28 e 52. Inoltre, i miglioramenti superavano il criterio di rilevanza clinica moderata (cambiamento di 1,0 unità) in tutti i parametri PACQLQ per il gruppo trattato con BUD, mentre questo livello di miglioramento è stato raggiunto solo nei parametri di attività (alla settimana 28) per il gruppo trattato con sodio cromoglicato. Sulla base del questionario CCSQ, i *caregiver* riferivano maggiore soddisfazione, vantaggio, facilità d'uso e maggior *compliance* nell'impiego della BUD rispetto al sodio cromoglicato. Così, il 90,7% dei *caregiver* nel gruppo trattato con BUD era "completamente o molto soddisfatto" rispetto al 53,4% nel gruppo trattato con sodio cromoglicato. Oltre la metà (54,6%) dei *caregiver* nel gruppo trattato con BUD consideravano il farmaco "molto o estremamente

utile" rispetto al 23% del gruppo che aveva ricevuto sodio cromoglicato; il 77% considerava la BUD "estremamente o molto facile da usare" rispetto al 47% del cromoglicato. L'aderenza all'assunzione quotidiana del farmaco è stata riportata del 76% nel gruppo in terapia con BUD contro il 57% nel gruppo trattato con il sodio cromoglicato. Infine, lo stato di salute dei bambini alle settimane 8, 28 e 52 di trattamento ha mostrato miglioramenti rispetto alla condizione basale in entrambi i gruppi, come indicato dai punteggi medi del FS-II (R).

## Conclusioni

Negli ultimi anni ci sono state molte spinte allo sviluppo di nuovi nebulizzatori, la maggior parte di queste non sono direttamente collegate alla terapia dell'asma, ma sono comunque applicabili anche a questa. Gli avanzamenti tecnologici hanno permesso una riduzione del tempo di somministrazione degli aerosol, migliorando l'efficienza della somministrazione, riducendo lo spreco di farmaco ed adattando l'erogazione al *pattern* respiratorio del paziente.

Attualmente sono disponibili sistemi efficienti che possono essere utilizzati con facilità e con diversi farmaci. I nebulizzatori *mesh*, per esempio, oltre a presentare un volume residuo quasi nullo, sono più veloci dei nebulizzatori pneumatici, ma anche molto più efficienti nella deposizione polmonare. Considerando tale scenario, nebulizzando una dose di una preparazione commerciale con un nebulizzatore *mesh* si eroga una quantità di farmaco molto più elevata rispetto a quella erogata dai nebulizzatori tradizionali e per tale motivo il rischio di sovradosaggio è elevato. Sebbene sia auspicabile avere a disposizione per i nostri pazienti sistemi per l'aerosolterapia veloci ed efficienti, bisogna ammettere anche che ci potrebbero essere conseguenze negative se tali apparecchi venissero utilizzati senza la necessaria consapevolezza ed attenzione. I pazienti ed i medici devono sapere che ci sono pochi dati clinici disponibili che definiscono il dosaggio raccomandato per molti farmaci quando somministrati mediante i nuovi dispositivi super-efficienti.

I nuovi nebulizzatori come l'AAD I-neb sono molto promettenti per migliorare l'aderenza del paziente ed aumentare il numero di terapie che possono essere somistrate in un giorno.

Inoltre tale sistema annulla completamente lo spreco di farmaco e garantisce l'inalazione di tutto il farmaco erogato. Bisogna imparare a ridurre al minimo i rischi potenziali in modo che i pazienti possano ottenere il massimo beneficio da queste tecnologie. L'alto costo di tali apparecchiature potrebbe essere compensato quando si utilizzano farmaci di costo elevato e di conseguenza l'alta efficacia del *device* produce un sensibile risparmio di farmaco.

Ogni tipo di nebulizzatore presenta vantaggi e svantaggi che devono essere considerati nella scelta di un dispositivo per un particolare paziente. Ad esempio, non esiste una tecnica particolare per l'utilizzo di nebulizzatori pneumatici, sono abbastanza intuitivi da utilizzare e la respirazione a volume corrente è sufficiente. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di gravità ed anche in fase acuta. In alcuni casi è possibile miscelare più farmaci e somministrarli contemporaneamente, anche se questo allunga il tempo di somministrazione.

La scelta della combinazione di farmaco/dispositivo scaturisce dalla valutazione di molti fattori, ma la finalità principale è garantire la deposizione del farmaco a livello delle vie aeree inferiori. Proprio come diversi corrieri espressi possono trasportare un pacchetto da un luogo all'altro ma con mezzi diversi, analogamente diversi dispositivi possono far raggiungere il farmaco nei polmoni in modo diverso. Perciò la scelta del farmaco da nebulizzare rappresenta un elemento cardinale della terapia aerosolica e dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco e dal suo comportamento durante il processo di nebulizzazione.

Nella scelta della combinazione di farmaco/nebulizzatore per un singolo paziente, dobbiamo rispondere alle seguenti domande:

- Qual è il miglior nebulizzatore disponibile per la somministrazione del farmaco?
- Quella di farmaco e nebulizzatore è la combinazione appropriata?
- Il nebulizzatore è appropriato per l'età e la capacità del paziente?
- Il nebulizzatore è in grado di limitare lo spreco di farmaco e la contaminazione dell'aria?
- Quali sono i costi?
- La conoscenza del medico è sufficiente per il corretto impiego del sistema di nebulizzazione?
- Quali nebulizzatori sono preferiti dai pazienti e/o dai genitori?

Le industrie farmaceutiche e di dispositivi medici dovrebbero essere sollecitate a produrre nebulizzatori più intuitivi da usare, che garantiscano una maggiore affidabilità del dosaggio, e migliorino la *compliance* del paziente. Le agenzie di regolamentazione e di controllo dovrebbero essere invitate a riconoscere le difficoltà incontrate con i dispositivi attuali e dovrebbero offrire una guida all'industria per migliorare lo stato delle cose. Il principio della semplicità dovrebbe essere definitivamente applicato all'uso clinico dei nebulizzatori. I dispositivi devono essere semplici ed intuitivi

da usare, i medici dovrebbero prescrivere schemi di trattamento più semplici possibile, garantendo il miglior controllo della malattia delle vie aeree.

È compito fondamentale dei medici quello di combinare nella loro pratica le migliori conoscenze scientifiche disponibili ed il buon senso. Come la tecnologia è in grado di migliorare la somministrazione dei farmaci per via aerosolica, così dobbiamo utilizzare le nostre migliori capacità di giudizio e di osservazione per assicurare una terapia sicura ed efficace.

## Bibliografia

1. Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011; 377: 1032-1045.
2. Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. *Medical devices for delivery of therapeutic aerosols to the lungs*. In: Hickey AJ (ed). "Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2007; 221: 417-444.
3. Hess DR. *Aerosol delivery devices in the treatment of asthma*. Respir Care 2008; 53: 699-723.
4. Niven RW. *Atomization and nebulizers*. In: Hickey AJ (ed). "Inhalation Aerosol: Physical and Biological Basis for Therapy". Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996; 4: 273-312.
5. O'Callaghan C, Barry PW. *The science of nebulised drug delivery*. Thorax 1997; 52: S31-S44.
6. Knoch M, Sommer E. *Jet nebulizer design and function*. Eur Respir Rev 2000; 10: 183-184.
7. Hess D, Fisher D, Williams P, et al. *Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand*. Chest 1996; 110: 498-505.
8. Terzano C, Petroianni A, Parola D, et al. *Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency)*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007; 11: 225-237.
9. Waldrep JC, Keyhani K, Black M, et al. *Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol*. Chest 1994; 105: 106-110.
10. Greenspan BJ. *Ultrasonic and electro hydrodynamic methods for aerosol generation. Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*. Hickey AJ (ed). Marcel Dekker, Inc.: New York, 1996; 4: 313-335.
11. Newnham DM, Lipworth BJ. *Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebuliser system ("Venstream")*. Thorax 1994; 49: 762-770.
12. Newman SP, Pitcairn GR, Hooper G, et al. *Efficient drug delivery to the lungs from a continuously operated open-vent nebulizer and a low pressure compressor system*. Eur Respir J 1994; 7: 1177-1181.
13. Ho SL, Kwong WT, O'Drowsky L, et al. *Evaluation of four breath-enhanced nebulizers for home use*. J Aerosol Med 2001; 14: 467-475.
14. Leung K, Louca E, Coates AL. *Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency*. Chest 2004; 126: 1619-1627.
15. Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. *Evaluation of pulsed and breath-synchronized nebulization of budesonide as a means of reducing nebulizer wastage of drug*. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 120-126.
16. Nikander K, Bisgaard H. *Impact of constant and breath-synchronized nebulization on inhaled mass of nebulized budesonide in infants and children*. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 187-193.
17. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. *Performance Comparison of Nebulizer Designs: Constant-Output, Breath-Enhanced, and Dosimetric*. Respir Care 2004; 49: 174-179.
18. Watts AB, McConville JT, Williams RO 3<sup>rd</sup>. *Current therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery*. Drug Dev Ind Pharm 2008; 34: 913-922.
19. Dhand R. *Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol*. Respir Care 2002; 47: 1406-1416.
20. Denyer J, Dyche T. *The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: past, present and future*. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2010; 23: S1-S10.
21. Hardaker LEA, Hatley RH. *In vitro characterization of the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System*. J Aerosol Med Pulm Drug Del 2010; 23: S11-S20.
22. McNamara P, McCormack P, McDonald AJ, et al. *Open adherence monitoring using routine data download from an adaptive aerosol delivery nebuliser in children with cystic fibrosis*. J Cystic Fibros 2009; 8: 258-263.
23. Geller DE, Kesser KC. *The I-neb Adaptive Aerosol Delivery System enhances aerosol delivery of*

- a1-antitrypsin with controlled inhalation*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: S55-S59.
- 24.** Heyder J, Svartengren MU. *Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (ed). "Drug delivery to the Lung". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002; 162: 21-45.
- 25.** Stocks J, Hislop AA. *Structure and function of the respiratory system. Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (ed). "Drug delivery to the Lung". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002: 47-104.
- 26.** Altieri RJ, Thompson DC. *Physiology and pharmacology of the airways*. In: Hickey AJ (ed). "Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2007; 221: 83-126.
- 27.** Barnes PJ. *Distribution of Receptor Targets in the Lung*. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 345-351.
- 28.** Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. *Chest* 2005; 127: 335-371.
- 29.** Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2):CD000052.
- 30.** Doan Q, Shefrin A, Johnson D. *Cost-effectiveness of metered-dose inhalers for asthma exacerbations in the pediatric emergency department*. *Pediatrics* 2011; 127: 1105-1111.
- 31.** Barry PW, O'Callaghan C. *An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers*. *Eur Respir J* 1999; 13: 1164-1169.
- 32.** Rau JL, Coppolo DP, Nagel MW, et al. *The importance of nonelectrostatic materials in holding chambers for delivery of hydrofluoroalkane albuterol*. *Respir Care* 2006; 51: 503-510.
- 33.** Mazhar SH, Ismail NE, Newton DAG, et al. *Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation*. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 334-337.
- 34.** Pappano AJ. *Cholinoceptor-activating and cholinesterase-inhibiting drugs*. In: Katzung BG (ed). "Basic and Clinical Pharmacology". MacGraw-Hill: New York 2004; 9: 94-108.
- 35.** Gross NJ. *Ipratropium bromide*. *N Engl J Med* 1988; 319: 486-494.
- 36.** Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. *Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis*. *Thorax* 2005; 60: 740-746.
- 37.** Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F, et al. *Frequent administration of inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 16-20.
- 38.** Peterson R, Wensley D, Mitchell I, et al. *Boehringer Ingelheim Trial No. 2442430, 3*. 1994.
- 39.** Schuh S, Johnson DW, Callahan S, et al. *Efficacy of frequent nebulized ipratropium added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma*. *J Pediatr* 1995; 126: 639-645.
- 40.** Qureshi FA, Zaritsky A, Lakkis H. *Efficacy of nebulized ipratropium in severe asthmatic children*. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 205-211.
- 41.** Ducharme FM, Davis GM. *Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute asthma*. *J Pediatr* 1998; 133: 479-485.
- 42.** Qureshi F, Pestian J, Davis P, et al. *Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1030-1035.
- 43.** Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, et al. *Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department*. *Pediatrics* 1999; 103: 748-752.
- 44.** Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, et al. *Efficacy of early administration of nebulized ipratropium bromide in children with asthmatic crisis*. *Esp Pediatr* 2000; 53: 217-222.
- 45.** Timsit S, Sannier N, Bocquet N, et al. *Benefits of ipratropium bromide in the management of asthmatic crises in the emergency department*. *Arch Pediatr* 2002; 9: 117-125.

- 46.** Sharma A, Madaan A. *Nebulized salbutamol vs salbutamol and ipratropium combination in asthma.* Indian J Pediatr 2004; 71: 121-124.
- 47.** Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldo M, et al. *Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma.* J Pediatr 1985; 107: 605-608.
- 48.** Watson WT, Becker AB, Simons FE. *Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 1012-1018.
- 49.** Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulporn C. *Comparison of inhaled terbutaline and inhaled terbutaline plus ipratropium bromide in acute asthmatic children.* Asian Pac J Allergy Immunol 1990; 8: 45-48.
- 50.** Sienna Monge JJ, Bermejo Guevara MA, del Río Navarro BE, et al. *Degree and duration of bronchodilatation with an agonist beta 2 administered alone versus an agonist beta 2 administered with ipratropium bromide in children with acute asthma.* Rev Allerg Mex 2000; 47: 26-29.
- 51.** Everard ML, Bara A, Kurian M, et al. *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years.* Cochrane Database Syst Rev 2005; 20 (3): CD001279.
- 52.** Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, et al. *Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life.* Arch Dis Child 1984; 59: 54-57.
- 53.** Naspitz CK, Sole D. *Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old: inhalation of fenoterol plus ipratropium bromide versus fenoterol.* J Asthma 1992; 29: 253-258.
- 54.** Schuh S, Johnson D, Canny G, et al. *Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis.* Pediatrics 1992; 90: 920-923.
- 55.** Wang EE, Milner R, Allen U, et al. *Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial.* Arch Dis Child 1992; 67: 289-293.
- 56.** Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. *Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy.* Pediatr Pulmonol 1987; 3: 298-303.
- 57.** Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. *Bronchodilator effect of fenoterol and ipratropium bromide in infants with acute wheezing: use of MDI with a spacer device.* Pediatr Pulmonol 1987; 3: 352-356.
- 58.** Melani AS. *Nebulized corticosteroids in asthma and COPD: an Italian appraisal.* Respir Care 2012 Jan 23 [E-pub ahead of print].
- 59.** Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. *Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD002886.
- 60.** Rodrigo GJ. *Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation.* Chest 2006; 130: 1301-1311.
- 61.** Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. *Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge.* Cochrane Database Syst Rev 2000; 3: CD002316.
- 62.** Högger P, Rohdewald P. *Glucocorticoid receptors and fluticasone propionate.* Rev Contemp Pharmacol 1998; 9: 501-522.
- 63.** Baumann D, Bachert C, Högger P. *Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo.* Clin Exp Allergy 2009; 39: 1540-1550.
- 64.** Smaldone GC, LeSouef PN. *Nebulization. The device and clinical considerations.* In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (ed). "Drug delivery to the Lung". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002; 162: 269-302.
- 65.** Edsbäcker S. *Uptake, retention, and biotransformation of corticosteroids in the lung and airways.* In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szefer SJ, et al. (ed). "Inhaled steroids in asthma". Marcel Dekker, Inc.: New York, 2002; 163: 213-246.
- 66.** Grotberg JB. *Pulmonary flow and transport phenomena.* Ann Rev Fluid Mech 1994; 26: 529-571.
- 67.** O'Callaghan C, Barry P. *Delivering inhaled corticosteroids to patients. If side effects are important, why are we so ignorant of the dose inhaled?* BMJ 1999; 318: 410-411.
- 68.** Vaghi A, Berg E, Liljedahl S, et al. *In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules)*

and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol). *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 151-153.

**69.** O'Callaghan C, White J, Barry P, et al. *Analysis of the output of beclomethasone dipropionate from different nebulisers.* *Riv Ital Pediatr (IJP)* 2000; 26: 821-824.

**70.** O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *The output of flunisolide from different nebulisers.* *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 565-569.

**71.** O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *Delivery of nebulised budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern.* *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 787-790.

**72.** Cates CJ, Bestall J, Adams NP. *Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25 (1): CD001491.

**73.** Bisgaard H, Nikander K, Munch E. *Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics.* *Respir Med* 1998; 92: 44-49.

**74.** O'Reilly JF, Weir DC, Banham S, et al. *Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics?* *Respir Med* 1998; 92: 111-117.

**75.** Iqbal S, Ritson S, Prince I, et al. *Drug delivery and adherence in young children.* *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 311-317.

**76.** Berlinski A, Waldrep JC. *Aerosol characterization of nebulized intranasal glucocorticoid formulations.* *J Aerosol Med* 2001; 14: 237-244.

**77.** Terzano C, Barkai L, Cremonesi G. *Corticosteroids administered by nebulization to children with bronchial asthma.* *Adv Ther* 2001; 18: 253-260.

**78.** Decimo F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, et al. *High-dose inhaled flunisolide versus budesonide in the treatment of acute asthma exacerbations in preschool-age children.* *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 263-270.

**79.** Terzano C, Allerga L, Barkai L, et al. *Beclomethasone dipropionate versus budesonide inhalation suspension in children with mild to moderate persistent asthma.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5: 17-24.

**80.** De Benedictis FM, Del Giudice MM, Vetrilla M, et al.; Flic 12 Study Group. *Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation.* *J Asthma* 2005; 42: 331-336.

**81.** Delacourt C, Dutau G, Lefrançois G, et al.; Beclospin Clinical Development Group. *Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma.* *Respir Med* 2003; 97: S27-S33.

**82.** Leflein JG, Szeffler SJ, Murphy KR, et al. *Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial.* *Pediatrics* 2002; 109 (5): 866-872.

**83.** Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. *Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma.* *Respir Med* 2000; 94: 1206-1214.

**84.** Giorgi PL, Oggiano N, Kantar A, et al. *Bone metabolism in children with asthma treated with nebulized flunisolide: a multicenter Italian study.* *Curr Ther Res* 1998; 59: 896-908.

**85.** Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, et al. *Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma.* *Pediatrics* 2003; 112: e212-e219.

Antonio Di Marco, Renato Cutrera

UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - IRCCS Roma

# Il ruolo del montelukast nella terapia del wheezing e dell'asma in età pediatrica

## *Montelukast therapy in preschool wheezing and pediatric asthma*

**Parole chiave:** respiro sibilante, asma pediatrico, montelukast

**Keywords:** *wheezing, asthma, montelukast*

**Riassunto.** Le Linee Guida internazionali sono concordi nel raccomandare in Pediatria l'uso di corticosteroidi somministrati per via inalatoria (ICS) come la principale terapia di mantenimento nell'asma persistente, a qualsiasi livello di gravità. Nell'ultimo decennio i farmaci antileucotrienici, per la loro specifica azione antinfiammatoria, hanno conquistato progressivamente maggiori campi di applicazione e attualmente sono indicati in monoterapia sia nelle forme ricorrenti di *wheezing* intermittente (post-viral *wheezing* o *wheezing* mono-trigger), sia nell'asma da sforzo. Sono inoltre indicati in aggiunta agli ICS qualora persistano i sintomi sia nel *wheezing* persistente dell'età prescolare (*wheezing* multi-trigger), sia nell'asma persistente dell'età scolare. Una possibile ulteriore espansione pratica della somministrazione del montelukast può essere fornita, al di là delle giuste collocazioni fornite dalle Linee Guida basate su prove di efficacia, dalle maggiori possibilità di *compliance* del montelukast. Un ulteriore campo applicativo anche questo al momento non raccomandato dalle Linee Guida, potrebbe essere in futuro rappresentato dall'uso del montelukast in monoterapia dell'asma persistente lieve, come evidenziato da alcuni studi che mostreremo nel capitolo relativo al trattamento dell'asma in età scolare. Questo articolo riporta l'analisi dei risultati di studi randomizzati, in doppio cieco, eseguiti su bambini con asma bronchiale o *wheezing* ricorrente, trattati con montelukast, farmaco antagonista del recettore dei leucotrieni. Le evidenze prodotte dagli studi esaminati dimostrano che montelukast è efficace nel controllo dei sintomi dei bambini con fenotipi asmatici diversi, sia nella fascia di età prescolare che in quella scolare.

*Accettato per la pubblicazione l'11 maggio 2012*

Corrispondenza: Antonio Di Marco, UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - IRCCS Roma, Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma  
e-mail: antonio.dimarco@opbg.net

### **Background: l'asma come malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, il ruolo degli steroidi per inalazione e del montelukast nella terapia di mantenimento**

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica che in età pediatrica si manifesta con diversi fenotipi clinici età-dipendenti [1].

La sua prevalenza è elevata. Le stime più recenti in Europa ed USA riportano che il 7-12% dei bambini in età scolare e adolescenti presenta asma e il

12-49% dei prescolari presenta episodi di respiro sibilante [2-4]. Si preferisce utilizzare il termine *wheezing* in età prescolare, dal momento che dati sull'infiammazione bronchiale sono carenti in questa fascia di età e riservare il termine asma dall'età dei sei anni di vita.

Possono essere caratteristici della storia naturale dell'asma periodi sintomatici ricorrenti nei primi anni di vita caratterizzati da respiro sibilante, tosse e affanno respiratorio, ritenuti indicatori precoci di sviluppo di asma, unitamente alla sensibilizzazione atopica precoce agli allergeni [5-6].

L'infiammazione cronica bronchiale può condurre già nei primi anni di vita al rimodellamento delle vie aeree e della perdita della funzionalità respiratoria [7]. Per prevenire o rallentare tale processo è stata pertanto tentata l'introduzione precoce di corticosteroidi somministrati per via inalatoria (ICS) in gruppi di pazienti che presentavano in età prescolare caratteristiche cliniche e genetiche che conferivano elevata predittività verso lo sviluppo dell'asma bronchiale [8].

La somministrazione di fluticasone per via inalatoria per due anni in 285 bambini in età prescolare ad alto rischio di evoluzione verso l'asma ha mostrato efficacia clinica (riduzione dei giorni di malattia, del numero di riacutizzazioni e dell'uso supplementare di farmaci di controllo), ma non ha modificato l'evoluzione verso l'asma né ha prodotto miglioramento della funzione polmonare durante il terzo anno, libero dal trattamento di controllo [9].

Questo studio e altri con simile esito, hanno portato alla conclusione che la terapia con ICS, pur determinando un generale miglioramento dei sintomi nei bambini, non riesce a modificare l'evoluzione verso l'asma [10] e quindi non ha un vantaggio in questo ambito rispetto ad altre terapie. L'insuccesso degli ICS nel modificare la storia naturale dell'asma trova conferma anche dai dati che derivano dagli studi sulle biopsie bronchiali e dai lavaggi bronco-alveolari dei bambini affetti da *wheezing* ricorrente/persistente [11] che suggeriscono la presenza di un'infiammazione non specifica, raramente caratterizzata da eosinofilia bensì principalmente da aumento di macrofagi e neutrofilii, suggerendo l'esistenza di fenotipi diversi di malattia.

Questi dati, unitamente al rilievo di elevate concentrazioni di altri agenti infiammatori nei pazienti asmatici, tra i quali istamina, leucotrieni, prostaglandine [12], hanno dato vita alla possibilità di nuove strategie terapeutiche e in particolare allo sviluppo degli agenti antileucotrieni.

Il montelukast è un antagonista del recettore dei leucotrieni approvato per la terapia dell'asma bronchiale e del *wheezing* in età pediatrica. È generalmente ben tollerato nei bambini e negli adulti, con un profilo di tollerabilità generalmente simile a quello del placebo [13].

I vari trial clinici con montelukast, alcuni dei quali saranno successivamente trattati, hanno consentito di fare luce progressivamente su quali tipologie di pazienti asmatici possano beneficiarne.

### **Gli studi sull'efficacia di montelukast nei bambini asmatici di età fra 2 e 5 anni**

I pazienti asmatici in età prescolare costituiscono un gruppo eterogeneo, che comprende, secondo le Linee Guida ERS sull'asma in età prescolare [14], pazienti caratterizzati da sintomi intermittenti, scatenati da infezioni virali (mono-trigger *wheezing*) e pazienti con sintomi presenti anche nei periodi intervallari (multi-trigger *wheezing*). Per il rilevante ruolo dei leucotrieni nella flogosi bronchiale in età pre-scolare e sulla base delle evidenze scientifiche che andremo a esaminare, le stesse Linee Guida propongono la somministrazione di montelukast per periodi più o meno lunghi nei pazienti mono-trigger affetti da episodi recidivanti, a cui eventualmente aggiungere ICS in caso di mancata stabilizzazione. Viceversa, nel caso dei pazienti multi-trigger, le indicazioni sono per ICS in prima battuta a cui eventualmente aggiungere montelukast in caso di persistenza dei sintomi.

Lo studio PREVIA è uno studio randomizzato, in doppio cieco, eseguito su bambini di età compresa fra i 2 e 5 anni affetti da episodi di asma intermittente associati al raffreddore comune e caratterizzati da scarsa o assente sintomatologia tra gli episodi acuti [15]. Durante il periodo di trattamento di 48 settimane, 549 bambini hanno ricevuto montelukast 4 mg/die o placebo. I risultati dello studio PREVIA hanno mostrato una riduzione del 31,9% del tasso di riacutizzazione annuale nel montelukast rispetto al gruppo placebo. Il tempo della prima riacutizzazione asmatica è stato significativamente più lungo ( $p=0,024$ ) nei bambini trattati con montelukast (mediana tempo, 206 giorni) rispetto al placebo (147 giorni).

Montelukast ha significativamente ridotto il tasso di utilizzo degli ICS del 39,8% ( $p=0,027$ ), mentre il ricorso ai corticosteroidi orali non era significativamente differente.

Knorr e collaboratori [16] hanno descritto uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato condotto su 689 pazienti affetti da asma lieve persistente di età compresa tra 2 e 5 anni che hanno assunto montelukast 4 mg/die o placebo per dodici settimane. I risultati hanno mostrato miglioramenti significativi ( $p<0,05$ ) di diversi parametri indicatori del controllo dell'asma, inclusi i sintomi giornalieri (tosse, respiro sibilante, difficoltà respiratorie, e limitazione dell'attività motoria), i sintomi notturni (tosse), la percentuale di giorni

senza sintomi asmatici, la necessità di assunzione di  $\beta$ -agonisti o corticosteroidi orali, valutazione globale del medico. La percentuale di giorni di assunzione dei  $\beta$ -agonisti e la percentuale di pazienti che necessitavano di corticosteroidi per via orale sono risultati significativamente inferiori nel gruppo montelukast ( $p < 0,01$ ).

Alcuni studi, in conflitto sui risultati, hanno indagato le possibilità di applicazione del montelukast somministrato all'esordio della fase acuta in età prescolare. Robertson e collaboratori [17] nel 2007 hanno pubblicato uno studio di efficacia del montelukast in pazienti affetti da asma intermittente in età prescolare somministrato all'esordio di una flogosi virale, fino a 48 ore dopo la scomparsa dei sintomi, riportando una riduzione del numero di visite mediche e di assenze scolastiche.

Un recente lavoro di Valovirta [18], randomizzato, in doppio cieco, non ha confermato tali indicazioni. Lo studio, condizionato dall'esiguità di numero di episodi asmatici occorsi durante la sua esecuzione, è stato condotto su pazienti affetti da episodi di asma intermittente in epoca pre-scolare (età: 6 mesi-5 anni). I pazienti sono stati suddivisi in tre sottogruppi: un gruppo assumeva placebo per l'intero periodo dello studio (52 settimane); un secondo gruppo assumeva montelukast per lo stesso periodo; un terzo gruppo assumeva montelukast per 12 giorni all'esordio dei sintomi respiratori. Sebbene entrambi i gruppi trattati riportano infatti una riduzione del fabbisogno di salbutamolo e steroidi sistemici, non si è registrato per il gruppo montelukast "al bisogno" una riduzione significativa del numero di episodi. Inoltre, nel gruppo trattato continuativamente, è stato riscontrato un trend di efficacia sul numero di episodi evoluti in asma (59% vs 66%). Per l'esiguità del numero complessivo di episodi asmatici riportati per bambino tale studio necessita di successive conferme.

### **Gli studi sull'efficacia di montelukast nei bambini asmatici di età compresa fra 6 e 14 anni**

Nella fascia di età scolare la terapia di mantenimento deve essere eseguita in prima istanza con ICS, che generalmente producono un buon controllo dei sintomi agendo sulla quota preponderante di infiammazione eosinofila [7, 19-21]. In caso di asma persistente non controllata dalla terapia con ICS e  $\beta$ -agonisti a lunga durata di

azione, è indicata la somministrazione di montelukast [19]. Esamineremo tre studi che suggeriscono la possibilità, al momento esclusa dalle Linee Guida, di usare montelukast in monoterapia nell'asma persistente lieve in età scolare.

Jartti [20] ha eseguito una review di articoli randomizzati, doppio cieco, del trattamento a lungo termine (maggiori di quattro settimane) che avevano confrontato l'efficacia terapeutica di fluticasone versus montelukast. Le metanalisi delle due principali misure ( $FEV_1$  e giorni liberi da sintomi) hanno mostrato una buona efficacia di entrambi i farmaci ma una generale superiorità del fluticasone, specie nelle forme più gravi. Gli autori concludono affermando che qualora venga somministrato il montelukast come primo farmaco nelle forme persistenti più lievi, bisogna rivalutare dopo 4-6 settimane il paziente e sostituire con ICS la terapia di mantenimento in caso di mancato controllo dei sintomi.

Uno studio, multicentrico randomizzato, in doppio cieco, ha esaminato l'effetto di montelukast (5 mg/die) rispetto al placebo in 336 bambini asmatici di età compresa tra 6 a 14 anni con asma lieve-moderata ( $FEV_1$  72% del predetto). Il 49% assumeva già all'inizio dell'arruolamento ICS come terapia di mantenimento [22]. Durante le otto settimane di trattamento, il  $FEV_1$  è aumentato significativamente ( $p < 0,001$ ) con montelukast, la differenza media tra i due gruppi è stata del 4,7%.

Successivamente, sono stati analizzati in uno studio *post hoc*, i dati estrapolati da un sottogruppo caratterizzato da una migliore funzionalità respiratoria ( $FEV_1 > 75%$ ) [23]. Questa coorte di 138 bambini ha mostrato una media  $FEV_1$  81% del predetto e un buon controllo dei sintomi come dimostrato da un uso medio al bisogno di  $\beta$ -agonisti minore o uguale a sei giorni alla settimana al basale. La differenza tra montelukast e placebo nella variazione percentuale media dal basale del  $FEV_1$  era del 4,9% in favore di montelukast ( $p = 0,005$ ). Di questi 138 bambini, 68% non erano in trattamento con ICS nel corso dello studio; la differenza di trattamento nel  $FEV_1$  in questo sottogruppo è stato 5,6%.

Il *Montelukast Study Asthma in Children* (MOSAIC) è uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, in due periodi, a gruppi paralleli, di confronto fra montelukast orale 5 mg/die con fluticasone per via inalatoria 200 mcg/die per 12 mesi in bambini dai 6 ai 14 anni ( $n = 949$ ) [24]. La popolazione era rappresentata da pazienti con asma persistente lieve, con un  $FEV_1$  medio 89% del predetto e

assunzione di  $\beta$ -agonisti a breve durata d'azione maggiore o uguale ad una volta alla settimana ma minore ad una somministrazione giornaliera. I risultati dello studio hanno rilevato nei dodici mesi di trattamento un aumento del numero dei giorni liberi rispetto al basale (64%) del 22,4% nel gruppo montelukast e del 25,2% nel gruppo fluticasone. La percentuale media di giorni liberi da somministrazione di  $\beta$ -stimolanti è stata 84,0% per il montelukast rispetto al 86,7% del fluticasone. L'aumento del FEV<sub>1</sub> (endpoint secondario) nel gruppo con fluticasone era maggiore rispetto al gruppo con montelukast. In generale, entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti, sovrapponibili per uno dei parametri più rilevanti (uso di risorse asma-correlate), mentre sono risultati maggiormente significativi per il gruppo trattato con fluticasone per quanto riguardava il miglioramento della funzionalità polmonare e la qualità di vita e giorni liberi dall'uso di salbutamolo.

### Montelukast nell'asma indotta da esercizio fisico

L'asma indotta da esercizio fisico (EIA, *Exercise Induced Asthma*) è presente in circa l'80% dei pazienti asmatici e non è chiaro se sia determinata da un aumento di concentrazione dei mediatori della flogosi che si verifica nel corso dell'attività fisica per un meccanismo osmotico [25] oppure da un aumento rilascio dei mediatori ad opera delle mast-cellule [26]. Sebbene i leucotrieni siano stati incostantemente riscontrati nelle urine dopo esercizio fisico [27] l'evidenza del loro ruolo deriva dal netto effetto bronco-protettivo dei farmaci antileucotrieni [28].

In uno studio condotto su 64 bambini asmatici cui era stato somministrato montelukast 5 mg/die per otto settimane contro placebo, sono stati riportati miglioramenti significativi sia riguardo la massima percentuale di caduta del FEV<sub>1</sub> dopo l'esercizio (36,8% vs 27,6%,  $p < 0,01$ ), sia sul tempo di recupero (43,0 vs 26,1 minuti,  $p < 0,01$ ) [29].

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato contro placebo, eseguito in due periodi di studio ha esaminato l'effetto del montelukast in bambini asmatici dell'età di 6-14 anni ( $n = 27$ )

con un calo del FEV<sub>1</sub>  $\geq 20\%$  dopo due test da sforzo eseguiti pre-randomizzazione [30]. Ai bambini erano somministrati montelukast 5 mg/die o placebo per due giorni, seguiti da test da sforzo da 20 a 24 ore dopo l'ultima dose. La somministrazione di montelukast ha ridotto significativamente l'entità dell'EIA studiata verso la fine dell'intervallo terapeutico.

### Le problematiche connesse alla compliance terapeutica

La ridotta *compliance* nei confronti della terapia di mantenimento è un'importante causa di fallimento terapeutico e del maggior numero di assenze scolastiche per malattia nei bambini asmatici (fino al 40%) [31]. L'assunzione per periodi a medio-lungo termine è riportata come inferiore alla metà di tutte le dosi prescritte [32].

In uno studio condotto su 24 bambini asmatici, la *compliance* media alla terapia con ICS risultava del 14% per quelli che avevano avuto riacutizzazioni e il 68% per quelli che non le avevano presentate [33]. I fattori critici per la mancata aderenza sono stati soprattutto individuati nel timore per gli effetti collaterali degli steroidi, nell'ingombro dei dispositivi inalatori e negli orari di somministrazione giornalieri multipli [34].

Anche se alcuni studi indicano un rallentamento dose-correlato dell'accrescimento nei pazienti trattati per lunghi periodi con ICS, questi effetti sono risultati sostanzialmente lievi [9] e a carattere transitorio [35]. Ciononostante, il timore di eventuali effetti negativi sulla crescita nel tempo può riflettersi in una graduale diminuzione della *compliance* a lungo termine [36].

La scelta di un farmaco in grado di stabilizzare a lungo termine i sintomi asmatici nei bambini deve tenere presenti dunque diversi fattori, tra cui l'efficacia e il profilo di sicurezza *in primis*, ma anche la facilità d'uso e la *compliance* derivante [20]. L'assunzione di un farmaco una volta al giorno per via orale, con elevato profilo di sicurezza, costituisce in tal senso un'opzione farmacologica rilevante che può avere un'importante ripercussione sulla reale efficacia della terapia di mantenimento instaurata.

## Bibliografia

1. Szefer SJ, Apter A. *Advances in pediatric and adult asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 470-477.
2. van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Detmar SB. *Evaluation of cost of disease: Assessing the burden to society of asthma in children in the European Union*. Allergy 2005; 60: 140-149.
3. Bloom B, Dey AN. *Summary health statistics for US children: National Health Interview Survey, 2004*. Vital Health Stat 2006: 1-85.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates*. N Eng J Med 1995; 332 (3): 133-138.
5. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2006*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2006. NIH Publication No. 02-3659. Disponibile su <http://www.ginasthma.org>. Ultimo accesso 14 maggio 2012.
6. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al.; for the Multicentre Allergy Study (MAS) Group. *Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: A birth cohort study*. Lancet 2006; 368: 763-770.
7. Lemanske RF Jr. *Inflammation in childhood asthma and other wheezing disorders*. Pediatrics 2002; 109: 368-372.
8. Bisgaard H. *Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma*. Pediatr Pulmonol Suppl 1997; 15: 27-33.
9. 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.
10. Gold DR, Fuhlbrigge AL. *Inhaled corticosteroids for young children with wheezing*. N Engl J Med 2006; 354: 2058-2060.
11. Bisgaard H. *Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1290-1291.
12. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Airway inflammation in childhood asthma*. Am J Resp Crit Care Med 2003; 168: 798-803.
13. Bjermer L. *Montelukast in the treatment of asthma as a systemic disease*. Expert Rev Clin Immunol 2005; 1: 325-336.
14. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al.; ERS Task Force. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in pre-school children: an evidence based approach*. Eur Respir J 2008; 32 (4): 1096-1110.
15. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-322.
16. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years*. Pediatrics 2001; 108: E48.
17. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.
18. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. *Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children*. Ann Allergy Asthma and Immunol 2011; 106: 518-526.
19. *Global initiative for Asthma (2006)*. Disponibile su <http://www.ginasthma.com>. Ultimo accesso 14 maggio 2012.
20. Jartti T. *Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma?* Eur J Pediatr 2008; 167: 731-736.
21. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. *Characterization of withinsubject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 233-242.
22. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al.; for the Pediatric Montelukast Study Group. *Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized, double-blind trial*. JAMA 1998; 279: 1181-1186.
23. Becker A, Swern A, Tozzi CA, et al. *Montelukast in asthmatic patients 6 years-14 years old with an FEV<sub>1</sub>>75%*. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1651-1659.

- 24.** Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. *Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: The MOSAIC study* rivisto in *Pediatrics* 2005; 116: 1058]. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
- 25.** Mellion MR, Kobayashi RM. *Exercise induced asthma*. *Am Fam Physician* 1992; 45: 2671-2677.
- 26.** McFadden ER, Gilbert IA. *Exercise-induced asthma*. *N Engl J Med* 1994; 330: 1362-1367.
- 27.** O'Byrne PM. *Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S68-S72.
- 28.** Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. *Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway*. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
- 29.** Kim JH, Lee SY, Kim HB, et al. *Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise induced bronchoconstriction*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 162-166.
- 30.** 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.
- 31.** Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J, et al. *Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-807.
- 32.** Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, et al. *Patterns of quickrelief and long-term controller medication use in pediatric asthma*. *J Pediatr* 2005; 146: 177-182.
- 33.** Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. *Noncompliance and treatment failure in children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1051-1057.
- 34.** *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 2007*. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2007. NIH Publication No. 08-5846. Disponibile su <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>. Ultimo accesso 14 maggio 2012.
- 35.** Peters SP. *Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma*. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 851-861.
- 36.** Wolthers OD, Allen DB. *Inhaled corticosteroids, growth, and compliance*. *N Engl J Med* 2002; 347: 1210-1211.

# Congressi

---

## Congresses

### 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

#### **Malattie Allergiche e Respiratorie 7° Corso Teorico Pratico di Allergologia e Pneumologia**

Agrigento, 27-28 aprile 2012  
Segreteria organizzativa  
Omnia Congress - Agrigento  
Tel. 0922.602911  
Fax 0922.1836320  
E-mail: info@omniacongress.com

#### **Incontro nazionale di Neonatologia e Pediatria**

Sorrento (NA), 29 aprile-1 maggio  
Segreteria organizzativa  
Maliga Viaggi ed Organizzazione Eventi - Napoli  
Tel. 081.7282538  
Fax 081.7663029  
E-mail: maligaeventi@olitre.it

### MAGGIO 2012

#### **Il futuro in gioco 68° Congresso Nazionale SIP**

Roma, 9-11 maggio 2012  
Segreteria organizzativa  
iDea congress - Roma  
Tel. 06.36381573  
Fax 06.36307682  
E-mail: info@ideacpa.com

#### **Dal sintomo alla diagnosi 12° congresso FIMP Napoli**

Napoli, 18-19 maggio 2012  
Segreteria organizzativa  
MGM Congress - Napoli  
Tel. 081.5454285  
Fax 081.5465507  
E-mail: info@mgmcongress.org

#### **L'approccio multidisciplinare XIV mastervas Diagnosi e terapia delle patologie del distretto rino-sinuso-faringeo**

Roma, 25 maggio 2012  
Segreteria organizzativa  
Ble Consulting - Caserta  
Tel. 0823.301653/361086  
Fax 0823.363828

**Format 2012****Laboratorio di interattività tra livelli specialistici pediatrici**

Verona, 25-26 maggio 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Giornate di Pediatria preventiva e sociale**

Santa Margherita di Pula (CA), 27-30 maggio 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**GIUGNO 2012****Pneumologia 2012**

Milano, 7-9 giugno 2012

Segreteria organizzativa

Victory Project Congressi - Milano

Tel. 02.89053524

Fax 02.201395

E-mail: info@victorproject.it

**7° giornate pediatriche calabresi 2012**

Pizzo Calabro (VV), 10-15 giugno 2012

Segreteria organizzativa

Viaggi Pandosia - Mendicino (CS)

Tel. 0984632827

E-mail: viaggiapandosia@tin.it

**I corso itinerante di ecografia pediatrica****IV giornata: l'ecografia polmonare**

Monopoli (BA), 16 giugno 2012

Segreteria organizzativa

Interprogram Organizer - Bari

Tel. 080.5212853

Fax 080.5212868

E-mail: info@interprogram.org

**Giornate pediatriche del Mediterraneo 2012**

Castellaneta Marina (TA), 18-22 giugno 2012

Segreteria organizzativa

Maliga Viaggi ed Organizzazione Eventi - Napoli

Tel. 081.7282538

Fax 081.7663029

E-mail: maligaeventi@olitre.it

**XVI Congresso nazionale SIMRI**

Genova, 21-23 giugno 2012

Segreteria organizzativa:

iDea congress S.r.l. Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682



SIMRI

21 • 23 Giugno 2012

## XVI Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Centro Congressi Porto Antico Di Genova



# Laboratorio di interattività tra livelli specialistici pediatrici

**25 - 26 Maggio 2012**

**Palazzo della Gran Guardia  
VERONA**

## **SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

iDea congress  
Via della Farnesina, 224  
00135 Roma  
Tel. 06 36381573  
Fax 06 36307682  
E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)  
[www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)

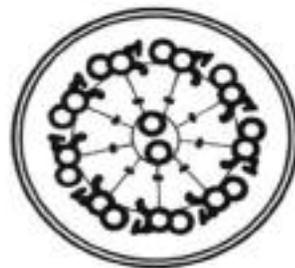
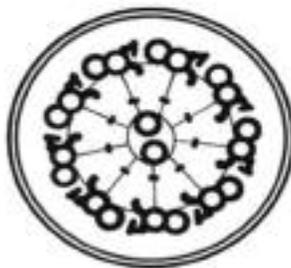
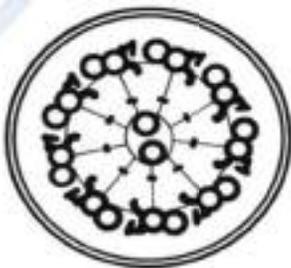
Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di n° 23 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) per la categoria di Medico Chirurgo. Rif. n° 555-30592



**ERS** EUROPEAN  
RESPIRATORY  
SOCIETY  
every breath counts

21-23 November 2013 (Naples, Italy)

## Primary ciliary dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe



### EDUCATIONAL AIMS

This course aims to provide participants with practical guidance for suspecting, screening and diagnosing primary ciliary dyskinesia (PCD).

### TOPICS

- Epidemiology and burden of PCD
- Screening tools and diagnostic procedures
- PCD genetics
- Major clinical presenting features
- Diagnostic challenges in PCD (genetics, upper and lower airways disease with particular attention to the differential diagnosis of non-CF bronchiectasis in adults and in children)
- PCD treatment, including chest physiotherapy
- Quality of life from physicians, patients and families perspectives
- PCD in adult life with particular attention to fertility issues
- Future of cilia research in Europe

### TARGET AUDIENCE

- General paediatricians
- Paediatric and adult pulmonologists
- Ear, nose and throat specialists
- Paediatric and adult allergists
- Pathologists

### VENUE

Federico II University Congress Centre  
Via Partenope 36  
80121 Naples, Italy

Per informazioni:

<http://www.ersnet.org/education/courses/item/4499-primary-ciliary-dyskinesia-sharing-knowledge-and-experience-across-europe.html>

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Pneumologia interventistica in Pediatria

Classificazione delle ostruzioni delle alte e delle basse vie respiratorie

- 1 *Classification of obstructions of the upper and lower respiratory tract*

*F. Midulla, et al.*

Anestesia e sedazione nell'endoscopia pediatrica

- 2 *Anesthesia and sedation on pediatric endoscopy*

*P. Papoff, et al.*

Lavaggio bronco-alveolare

- 3 *Bronchoalveolar lavage*

*O. Sacco, et al.*

Estrazione di corpi estranei

- 4 *Extraction of foreign bodies*

*G. Casalini, et al.*

Trattamento delle ostruzioni delle alte vie respiratorie

- 5 *Treatment of upper airway obstructions*

*S. Bottero, et al.*

Trattamento delle ostruzioni delle basse vie respiratorie

- 6 *Treatment of the lower respiratory tract obstructions*

*L. Mirabile, et al.*