



Asma grave in età pediatrica

Gian Luigi Marseglia¹
Roberto Bernardini²
Sara Bozzetto³
Renato Cutrera⁴
Fabio Cardinale⁵
Marzia Duse⁶
Alberto Flores d'Arcais⁷
Thomas Foidelli¹
Amelia Licari¹
Enrico Lombardi⁸
Michele Miraglia del Giudice⁹
Giovanni Pajno¹⁰
Guido Pellegrini¹¹
Eugenio Baraldi³

¹ Clinica Pediatrica Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; ² UOC Pediatria, Nuovo Ospedale "San Giuseppe", Empoli; ³ Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova; ⁴ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; ⁵ Ospedale Giovanni XXIII Bari; ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Roma La Sapienza; ⁷ U.O. Pediatria, A.O. Legnano; ⁸ Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, II Università di Napoli; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Università di Messina; ¹¹ Pediatria, A.O. Valtellina e Val Chiavenna

Parole chiave

asma grave, anti-IgE

Corrispondenza

Gian Luigi Marseglia
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
E-mail: g.l.marseglia@smatteo.pv.it

Abstract

Nonostante la maggior parte dei bambini asmatici abbia una buona risposta alla terapia antiasmatica convenzionale, una quota significativa di pazienti continua a presentare sintomi persistenti, gravi o difficilmente controllabili. Nel bambino di età superiore ai 6 anni, l'asma è definito come grave qualora richieda un trattamento continuativo con alto dosaggio di steroidi inalatori corrispondente allo step terapeutico 4-5 delle linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) per tutto l'anno precedente, o un trattamento con steroidi sistemici per un periodo superiore a 6 mesi nell'anno precedente, e nonostante ciò i sintomi non sono controllati, o peggiorano allo scalare della terapia stessa. Anche in età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socio-economico assume proporzioni sempre più rilevanti. L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con asma grave è a tutt'oggi basato sull'ottimizzazione delle terapie disponibili in associazione con la recente disponibilità del primo farmaco biologico per l'asma, gli anticorpi monoclonali anti-IgE, secondo le indicazioni delle più recenti linee guida internazionali.

Definizione

Nonostante la maggior parte dei bambini asmatici abbia una buona risposta alla terapia convenzionale, una quota significativa di pazienti rimane affetta da sintomi persistenti, gravi o difficilmente controllabili. L'asma grave ha una prevalenza del 4,5% tra i bambini affetti da asma bronchiale, e dello 0,5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale. Il suo impatto socio-economico assume tuttavia dimensioni rilevanti se consideriamo che all'asma grave viene attribuito il consumo del 30-50% delle risorse sanitarie destinate alla gestione dell'asma in generale, pari allo 0,5-1% della spesa sanitaria nazionale, e che i costi indiretti (es. giorni di assenza scolastica e lavorativa) sono pari al 50% della spesa totale.

La definizione clinica di asma grave per pazienti di età superiore a 6 anni è stata concordata nel 2014 da una Task Force nata dallo sforzo collaborativo tra l'*American Thoracic Society (ATS)* e la *European Respiratory Society (ERS)*, e si trova riassunta nella Tabella 1¹. L'asma è classificata come "grave" qualora il paziente abbia richiesto un trattamento continuativo corrispondente allo step terapeutico 4-5 delle Linee Guida GINA (*Global Initiative for Asthma*) per tutto l'anno precedente, o un trattamento con steroidi sistemici per un periodo superiore a 6 mesi nell'anno precedente, in cui i sintomi non sono comunque controllati, o peggiorano allo scalare della terapia stessa.

Insita nella definizione di asma grave è l'esclusione di pazienti con asma "difficile" in cui una diagnosi e/o un adeguato trattamento dei fattori confondenti

Tabella I. Definizione di asma severo in pazienti di età ≥ 6 anni.

Asma che richiede un trattamento terapeutico continuativo secondo gli step 4-5 delle linee guida GINA (alte dosi di CSI e LABA o antileucotrieno/teofillina) nell'anno precedente, o asma controllato con CS sistemici per un periodo superiore a 6 mesi dell'anno precedente, o asma "non controllato" nonostante queste terapie.

- Asma "non controllato" è definito in presenza di almeno uno dei seguenti criteri:
 1. Scarso controllo dei sintomi: ACQ > 1.5 , ACT < 20
 2. Esacerbazioni gravi e frequenti: 2 o più *bursts* di CS sistemici (> 3 giorni ciascuno) nell'anno precedente
 3. Esacerbazioni molto gravi: almeno una ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente
 4. Ostruzione al flusso aereo: FEV₁ persistentemente $< 80\%$ del predetto dopo appropriata broncodilatazione
- Asma controllato che peggiora quando si riducono le alte dosi di CSI o di CS sistemici (o farmaci biologici aggiuntivi)

CSI: corticosteroidi inalatori, LABA: $\beta 2$ -Agonisti a lunga durata d'azione, CS: corticosteroidi, ACQ: *Asthma Control Questionnaire*, ACT: *Asthma Control Test*, FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 secondo.

migliorano drasticamente le condizioni del paziente: è stato stimato infatti che il 39-55% dei bambini con asma non controllato e classificato come "grave" ha di fatto un'asma "difficile da trattare" (*difficult-to-treat*). La frequenza di asma *difficult-to-treat* è verosimilmente sottostimata: in uno studio ancillare del *Childhood Asthma Management Program* si è dimostrata un'aderenza al trattamento inferiore all'80% in 105 su 140 pazienti arruolati; tale condizione veniva però auto-riportata dalle famiglie solamente nel 6% dei casi. Per tale ragione è di fondamentale importanza che ogni bambino con asma "difficile da trattare" sia valutato e seguito da uno Specialista per un periodo adeguato (di almeno 3 mesi), dopo aver criticamente confermato la diagnosi di asma, individuato e corretto eventuali comorbidità, e valutato ogni possibilità terapeutica.

DLCO ed eventuali test di provocazione che confermino la caratteristica reversibilità dell'ostruzione bronchiale (es. test con metacolina o test da sforzo). Dimostrare tale variabilità è difficile: caratteristicamente, i bambini affetti da asma grave hanno una normale funzionalità polmonare ed un'assente risposta acuta ai broncodilatatori, tuttavia in molti casi è possibile osservare un certo grado di broncodilatazione in termini di aumento del FEF_{25-75%}⁶. Il test di provocazione con metacolina (0,1- 0,2 $\mu\text{mol}/\text{dose}$) si è invece dimostrato particolarmente specifico ($> 90\%$) nel discriminare bambini con asma grave *versus* asma lieve-moderato, determinando nei primi una caduta del 20% del FEV₁, supportando l'associazione tra aumentata reattività bronchiale e asma grave in età pediatrica^{6,7}. Le indagini di approfondimento dovrebbero essere sempre

Diagnosi differenziale

La diagnosi di asma va messa in discussione di fronte ad ogni paziente che non risponde alla terapia, in particolare se non atopico (Tab. II)². È stato calcolato che il 12-30% di questi pazienti ha infatti ricevuto una diagnosi errata^{3,4}. La rivalutazione diagnostica dovrebbe iniziare da un'esaustiva raccolta anamnestica, con particolare attenzione ai sintomi respiratori (dispnea, tosse, *wheezing*, dolore toracico, risvegli notturni) ed all'eventuale presenza di fattori scatenanti ambientali o occupazionali. Sintomi respiratori legati all'obesità sono spesso misinterpretati e scambiati per asma, in particolare in contesti di Pronto Soccorso⁵.

La funzionalità polmonare va valutata con curve spirometriche espiratorie ed inspiratorie, calcolo della

Tabella II. Diagnosi differenziali dell'asma grave in età pediatrica.

- Disfunzione delle corde vocali (VCD)
- Bronchiolite
- Reflusso gastroesofageo
- Micro-inalazioni ricorrenti, disturbi della deglutizione
- Prematurità e complicanze polmonari correlate (es. broncodisplasia polmonare)
- Fibrosi Cistica
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Discinesia Ciliare Primitiva
- Ostruzione/compressione delle vie respiratorie centrali
- Corpo estraneo
- Malformazioni congenite, compresi gli anelli vascolari
- Laringo-tracheo-broncomalacia
- Carcinoidi o altri tumori
- Masse mediastiniche/ingombri linfonodali
- Cardiopatie congenite
- Pneumopatie interstiziali
- Connettivopatie

guidate dal contesto clinico-anamnestico, ed includere: test del sudore ed analisi genetica per fibrosi cistica; dosaggio delle immunoglobuline seriche, sottoclassi IgG, risposta vaccinale e sottopopolazioni linfocitarie per immunodeficienze congenite; test dell'HIV; valutazione della concentrazione di ossido nitrico nasale e biopsia per le discinesie ciliari primitive; radiografia del torace ed eventuale TC polmonare ad alta risoluzione (HRCT) per pneumopatie interstiziali, bronchiectasie e malformazioni delle vie aeree; e altre indagini orientate ad escludere patologie sistemiche. In particolare, le linee guida ERS/ATS raccomandano che la HRCT sia effettuata solo in presenza di specifiche indicazioni sulla base del quadro clinico-anamnestico e strumentale, o in caso di presentazione clinica atipica (es. eccessiva produzione di muco, rapido declino della funzionalità polmonare, riduzione della DLCO, assenza di atopia, ecc.)¹.

Comorbidità

L'asma difficile e l'asma grave si trovano spesso associate a condizioni coesistenti che possono interferire nella presentazione clinica e nella gestione terapeutica (Tab. III). Alcune tra le diagnosi alternative possono anche *per se* agire come fattori di comorbidità, rendendo più difficile la gestione terapeutica di un'asma reale (è il caso per esempio della tracheomalacia e della disfunzione delle corde vocali).

L'incompleta, incostante o errata **compliance al trattamento farmacologico** andrebbe considerata come primo fattore confondente in tutti i casi di asma non

controllato: i dati indicano che la scarsa *compliance* interessa fino al 32-56% di questi pazienti^{8,9}. In altri casi, la causa del mancato controllo dei sintomi è la **scorretta tecnica di inalazione**. Questo è un punto cruciale, anche perché l'aderenza al trattamento è il più delle volte difficilmente oggettivabile: il dosaggio ematico della terapia sistemica può essere di qualche utilità, mentre non esistono ad oggi *range* terapeutici e tecniche standardizzate per monitorare l'utilizzo dei farmaci inalatori. In alcuni casi può rivelarsi utile avere un *feedback* dalle farmacie locali rispetto alla frequenza del ritiro dei farmaci da parte dei genitori. L'adolescenza rappresenta di per sé un fattore di rischio di scarso controllo dell'asma, sia per la ridotta *compliance* terapeutica che per l'aumentata prevalenza di condotte a rischio (fumo di tabacco, abuso di sostanze), determinando anche un rischio aumentato di episodi di asma fatale.

Il rischio di sviluppare asma cronico grave aumenta con l'aumentare dei livelli serici di IgE totali e con il numero di **sensibilizzazioni allergiche**¹⁰. Nei casi di asma fatale in età pediatrica, la causa di morte è stata correlata alla presenza di allergeni, in particolare specifici allergeni alimentari (es. arachidi), ma anche l'esposizione a pneumo-allergeni come il pelo animale, gli acari della polvere e alte concentrazioni di pollini durante esercizio fisico^{2,11}. L'anamnesi allergologica va sempre approfondita e completata con i test epicutanei e con il dosaggio delle IgE totali e specifiche per gli allergeni sospetti, al fine di: 1) implementare adeguate misure di profilassi ambientale evitando gli allergeni, con particolare riferimento agli acari della polvere; 2) considerare un eventuale trattamento con anticorpi anti-IgE (omalizumab); 3) identificare i rari pazienti affetti da asma grave con sensibilizzazione fungina, che potrebbero beneficiare di adeguate misure ambientali e di un trattamento antifungino; 4) considerare una diagnosi di aspergilloso broncopolmonare allergica; 5) identificare i rari pazienti con asma grave non atopico, in cui escludere altre diagnosi differenziali.

Il **fumo di tabacco** correla con una maggiore severità dell'asma e con la persistenza di malattia, interferendo con la risposta terapeutica^{1,2}. L'esposizione passiva al fumo in età pediatrica è uno dei più importanti fattori di rischio ambientali e domestici per lo sviluppo di *wheezing*, tosse ricorrente e asma. In adulti asmatici, il fumo di tabacco induce steroido-resistenza per altera-

Tabella III. Comorbidità e fattori confondenti.

- Rinosinusite e polipi nasali (adolescenti)
- Allergie ed esposizione ad allergeni ambientali
- Fattori psico-sociali: personalità, percezione soggettiva dei sintomi, ansia e depressione
- *Vocal Cord Dysfunction*
- Obesità
- Fumo (attivo e passivo) e inquinamento ambientale
- Apnee Ostruttive del Sonno
- Sindrome da iperventilazione
- Fattori ormonali (es. menarca, sindrome pre-mestruale, distiroidismi)
- Malattia da Reflusso Gastroesofageo (non RGE asintomatico)
- Deficit di vitamina D
- Farmaci: Aspirina, FANS, Beta-bloccanti, ACE-inibitori

zione dei processi infiammatori e riparativi bronchiali: un simile effetto è facilmente ipotizzabile anche per l'esposizione passiva nei bambini, ancor più considerando il piccolo calibro bronchiale.

La presenza di **rinite allergica** e **rinossinusite cronica** è riscontrabile in un'alta percentuale di pazienti con asma grave. Infezioni virali a carico delle alte vie respiratorie possono peggiorare i sintomi asmatici ^{1 12}. Se il trattamento della rinite allergica possa giocare un qualche ruolo nella gestione terapeutica dell'asma grave, resta ancora oggi oggetto di dibattito. La presenza di rinossinusite è stata anch'essa evidenziata in un'alta percentuale di bambini con asma grave, mentre una correlazione tra anomalie alla TC dei seni e infiammazione bronchiale eosinofila è stata finora dimostrata solo in pazienti adulti ^{13 14}. La **poliposi nasale** è tipica di un piccolo *subset* di pazienti asmatici adolescenti e adulti, ma è estremamente infrequente nei bambini, e in tal caso spesso è associata a fibrosi cistica o discinesia ciliare primitiva.

Il **reflusso gastro-esofageo (RGE)** è spesso diagnosticabile nei pazienti asmatici, ma trials clinici con farmaci anti-reflusso non hanno dimostrato grande efficacia nel controllo dei sintomi. Negli ultimi anni il ruolo del reflusso gastroesofageo "asintomatico" come causa di scarso controllo dell'asma è stato drasticamente ridimensionato, tuttavia è importante che bambini affetti da asma difficile e disturbi gastrointestinali siano valutati e trattati per RGE.

Sia il RGE che la rinossinusite possono peggiorare la **disfunzione delle corde vocali (VCD)**. Questa condizione andrebbe sempre ricercata in quanto trattabile; inoltre VCD ed asma possono coesistere, confondendo la valutazione della risposta al trattamento antiasmatico. La corretta esecuzione e interpretazione della spirometria può in molti casi essere utile, dimostrando nella fase sintomatica di VCD una variabile ostruzione extra-toracica del flusso, con *plateau* della curva inspiratoria. Gold standard per la diagnosi resta comunque l'evidenziazione rinolaringoscopica della chiusura paradossale delle corde vocali ¹⁵.

Le interazioni tra asma e **obesità** sono varie e complesse. L'obesità può causare steroide-resistenza e alterare i processi riparativi ed infiammatori, oltre che associarsi a depressione, reflusso gastroesofageo ed altre comorbidità. D'altro canto gli stessi farmaci antiasmatici, in particolare gli steroidi, e la scarsa tolleranza allo sforzo fisico dei pazienti asmatici possono favorire

l'insorgenza di obesità. La perdita di peso andrebbe sempre incoraggiata in bambini asmatici (e non asmatici) obesi, e la possibilità di garantire un'attività fisica libera da sintomi respiratori deve sempre far parte degli obiettivi terapeutici.

Ansia e depressione sono spesso riscontrabili in adulti asmatici, con frequenza che varia dal 25 al 49% ¹⁶. Tali condizioni sono spesso riscontrate sia nei bambini che nei loro genitori: il ruolo dello stress acuto e cronico come *trigger* di esacerbazioni asmatiche è ormai consolidato, e sappiamo oggi che la depressione materna correla con una riduzione della qualità della vita correlata ad asma ^{17 18}. La somministrazione di questionari standardizzati sulla qualità di vita (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, e *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*) dovrebbe far parte dell'inquadramento iniziale del paziente affetto da asma grave. Poiché tali condizioni di disagio psico-sociale sono largamente sotto-diagnosticate, una valutazione neuropsichiatrica e un'adeguata presa in carico specialistica va incoraggiata. Tuttavia, nessuno studio ad oggi condotto ha potuto dimostrare reali benefici di interventi di tipo psicologico o psichiatrico in termini di *outcome* clinico ^{19 20}.

Identificazione del fenotipo di asma

I meccanismi fisiopatologici primitivi dell'asma grave in età pediatrica restano ancora largamente incompresi e non esistono ad oggi definizioni universalmente accettate degli specifici fenotipi asmatici. L'eterogeneità clinica di questa patologia necessita tuttavia una precisa caratterizzazione dei differenti pattern infiammatori sottostanti, con l'obiettivo di prevedere la naturale evoluzione clinica ed orientare scelte terapeutiche sempre più mirate e personalizzate, individuando i potenziali soggetti *responders* alle terapie innovative. Studi clinici, genetici e statistici in pazienti di tutte le età affetti da asma grave concordano nell'identificare un fenotipo allergico *early-onset*, un fenotipo *late-onset* associato ad obesità (prevalentemente femminile) e un fenotipo *late-onset* associato a eosinofilia. In pazienti asmatici, determinare i livelli di infiammazione eosinofila o di infiammazione Th₂-mediata ha il beneficio potenziale di valutare la *compliance* terapeutica, il rischio di esacerbazioni, la risposta a terapie corticosteroidi, e pro-

tabilmente la risposta a terapie biologiche mirate²¹⁻²⁷. Diverse tecniche possono essere utilizzate per studiare il fenotipo infiammatorio delle vie aeree nei bambini asmatici: analisi dell'escreato, valutazione dell'ossido nitrico espirato (FeNO), analisi del condensato dell'aria espirata, broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsia bronchiale²⁸. Tali *biomarkers*, oltre che identificare diversi fenotipi clinici, possono essere utilizzati per determinare il rischio di morbilità e monitorare l'attività di malattia così come la risposta al trattamento e gli effetti biologici del trattamento stesso. L'acquisizione e l'utilizzo di *biomarkers* nelle patologie respiratorie infantili resta oggi una sfida difficile e affascinante.

Lo **studio dell'escreato** può identificare diversi *pattern* infiammatori bronchiali (eosinofilico, neutrofilico, misto e paucicellulare), ma la reale utilità clinica di questi *markers* in età pediatrica rimane da stabilire. Tale metodica semi-invasiva è sicura nei bambini, ma richiede uno staff qualificato per la sua esecuzione: la raccolta dell'escreato è fortemente limitata dalla collaborazione dei pazienti (proporzionalmente all'età), risultando impossibile nel 20-30% dei casi²⁹. In ogni caso, a differenza di quanto avviene per l'adulto le linee guida ERS/ATS raccomandano che la gestione terapeutica dei bambini con asma grave sia basata su criteri clinici più che sulla valutazione della quota eosinofilica nell'escreato¹.

La **Frazione di Ossido Nitrico Espirato (FeNO)** è un *biomarker* non invasivo che correla indirettamente con l'infiammazione bronchiale eosinofila. Alti valori di FeNO sono associati ad aumentato utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione e maggior necessità di steroidi per via orale³⁰. I valori di FeNO inoltre si riducono dopo trattamento steroideo. Le reali implicazioni cliniche di questo *biomarker* in età pediatrica sono ad oggi ancora in fase di studio: una recente metanalisi³¹ che includeva 3 studi pediatrici con lo scopo di valutare i benefici del FeNO nel guidare la terapia dell'asma grave, concludeva che la valutazione del FeNO non migliorava l'*outcome* finale. Per queste ragioni, come per l'analisi dell'escreato, la valutazione del FeNO non è al momento attuale un parametro sul quale basare le scelte terapeutiche¹.

Il **condensato dell'aria espirata** può essere raccolto e valutato anche nei bambini: la sua composizione sembra rispecchiare quella del liquido di rivestimento delle vie aeree, e diversi *biomarkers* (es. LTB₄, 8-isoprostano,

eoxina, eotaxina, IL-5) sembrano correlare con severità clinica e rischio di esacerbazioni^{2 32 33}.

La broncoscopia con **broncolavaggio alveolare (BAL)** e **biopsia bronchiale** può trovare indicazione come supporto diagnostico in fase di diagnosi differenziale, o per accertare anomalie strutturali, rimodellamenti e pattern infiammatori. L'invasività delle metodiche ne limita tuttavia l'utilizzo nei bambini, inoltre diversi studi hanno evidenziato un'estrema variabilità in BAL di bambini con asma grave resistente alla terapia, apparentemente non correlato all'infiltrazione eosinofila su biopsie bronchiali.

È importante ricordare che l'asma in età pediatrica differisce dall'asma dell'adulto. Bambini con asma grave tendono ad essere fortemente atopici, senza predominanza di genere. Rispetto all'adulto, il pattern infiammatorio tende ad essere di tipo eosinofilico, molto più che neutrofilico. I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'asma grave nei bambini potrebbero essere profondamente diversi da quelli dell'adulto: per questo le strategie terapeutiche utilizzate per asma grave nell'adulto dovrebbero essere adottate criticamente in ambito pediatrico^{34 35}. Ad oggi non vi è evidenza dell'utilità clinica della valutazione del pattern infiammatorio delle vie aeree, ma il recente avvento delle tecnologie genetiche, proteomiche e metabolomiche sembra prospettare grandi potenzialità per il futuro.

Trattamento

Il bambino affetto da asma grave correttamente diagnosticata, si trova da almeno un anno ad uno *step* terapeutico 4-5 delle linee guida GINA con ottima aderenza al trattamento e management delle principali comorbidità, oppure ha necessitato l'assunzione di steroidi per via sistemica per un periodo cumulativo superiore a 6 mesi durante l'anno precedente, senza comunque raggiungere un adeguato controllo dei sintomi, o con impossibilità a scalare la terapia stessa (cortico-dipendenza). È importante sottolineare che, benché uno scarso controllo di base della malattia costituisca un fattore di rischio per esacerbazioni asmatiche, un buon controllo dei sintomi non previene del tutto il rischio di esacerbazioni: nessuno studio ha infatti mai dimostrato la completa abolizione delle esacerbazioni asmatiche, con nessuna strategia terapeutica.

Corticosteroidi inalatori ad alte dosi

Il livello di plateau della curva dose-risposta dei corticosteroidi inalatori (CSI) nei bambini è ancora oggetto di dibattito. Esiste un'ampia variabilità continentale ed internazionale riguardo alla definizione di alte dosi di CSI. Le linee guida ERS/ATS definiscono "alte dosi di CSI" l'equivalente di ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ di fluticasonepropionato (FP) o ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{die}$ di beclometasonedipropionato (BDP) in pazienti ≤ 12 anni e ≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{die}$ di FP e ≥ 2000 $\mu\text{g}/\text{die}$ di BDP in pazienti > 12 anni (Tab. IV) ^{1 9 18}. Dosi > 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ di FP sono state associate ad insufficienza surrenalica con severa ipoglicemia ^{36 37}, tuttavia le evidenze suggeriscono che alcuni bambini potrebbero beneficiare di dosi di CSI molto alte (equivalenti a > 800 $\mu\text{g}/\text{die}$ di BDP), con un accettabile livello di sicurezza.

La **cortico-resistenza** non è una condizione unica e ben determinata, ma probabilmente rappresenta uno spettro di condizioni diverse. È definita dopo un trial di somministrazione di steroidi per via sistemica o inalatoria sotto osservazione diretta, con la valutazione del FEV₁, dell'*Asthma Control Test* ed eventualmente la misurazione del FeNO pre- e post-terapia, e la determinazione dell'infiammazione eosinofila sull'escreato: non esiste tuttavia un consenso circa la definizione di cortico-resistenza in età pediatrica, in termini di dosi, vie e tempi di somministrazione, e grado di risposta terapeutica ^{2 28 38}. La definizione di cortico-resistenza utilizzata nel paziente adulto (basata su variazioni del FEV₁) appare inappropriata in pediatria, perché bambini con asma grave spesso hanno una spirometria normale malgrado uno scarso controllo dei sintomi. La resistenza acquisita ai corticosteroidi è principalmente imputabile allo stress ossidativo e alla presenza

di citochine pro-infiammatorie di tipo Th₂ per fosforilazione e modulazione dei recettori α per i glucocorticoidi (GR α), aumentata espressione di recettori inibitori (GR β) e ridotta deacetilazione istonica dei geni per la risposta infiammatoria ³⁹. L'incubazione *in vitro* di leucociti mononucleati con IL-2 e IL-4 genera una steroido-resistenza relativa che può essere superata da alte dosi di desametasone ^{40 41}. Va inoltre considerato che alte dosi di steroidi possono essere assorbite con più difficoltà per via inalatoria (come già dimostrato in pazienti adulti) considerate anche le modificazioni strutturali a cui sono soggetti i bronchi di pazienti con asma grave ^{42 43}: questo suggerisce che, proporzionalmente al livello di infiammazione bronchiale, alte dosi di ICS potrebbero essere più sicure di quanto si creda. La resistenza congenita ai corticosteroidi dovuta a mutazioni del recettore per i glucocorticoidi è eccezionale. Ad oggi nessuna mutazione del recettore né alcun polimorfismo è stato segnalato nel campo delle malattie respiratorie, anche se due geni di suscettibilità (BMPRII e GLCCI1) sono stati individuati in famiglie asmatiche in relazione alla risposta alla terapia steroidea ⁴⁴. Benché manchino solide evidenze, appare ragionevole in un bambino che dipenda costantemente dall'assunzione di corticosteroidi orali tentare una riduzione dell'assunzione sistemica tramite un graduale aumento degli CSI (fino a dosi di 2.000 $\mu\text{g}/\text{die}$), mantenendo la minima dose inalata efficace a patto di riuscire a ridurre la dose sistemica ¹⁸. Poiché l'uso di CSI rimane il *gold standard* della terapia, anche dell'asma grave, ma alte dosi di CSI aumentano il rischio di effetti collaterali tra cui la soppressione surrenalica e il ritardo di crescita, nuovi campi di ricerca sono stati sviluppati con l'obiettivo di fornire

Tabella IV. Definizione di "alte dosi" dei vari corticosteroidi inalatori in relazione all'età del paziente.

Corticosteroidi inalatori	Dose soglia giornaliera in mcg considerata "alta"	
	Età 6-12 anni	Età > 12 anni
Beclometasone dipropionato (BDP)	≥ 800	≥ 2.000
Budesonide (BD)	≥ 800	≥ 1.600
Ciclesonide (CS)	≥ 160	≥ 320
Fluticasone propionato (FP)	≥ 500	≥ 1.000
Mometasone furoato (MF)	≥ 500	≥ 800
Triamcinolone acetone (TA)	≥ 1.200	≥ 2.000

Le dosi indicate in mcg si riferiscono sia alle formulazioni in spray che a quelle in polvere.

CSI più sicuri, dotati della massima efficacia e dei minori effetti collaterali. Il primo, studiando pro-farmaci come la ciclesonide, che vengono convertiti alla forma attiva soltanto nel polmone, ne limita fortemente l'assorbimento oro-faringeo, minimizzando gli effetti sistemici. Il suo uso è approvato in Europa per bambini ≥ 12 anni, ma studi comparativi sono ancora necessari per verificarne il profilo di efficacia ed effetti collaterali rispetto ai corticosteroidi più tradizionali (es. BDP ed FP). Il secondo approccio di ricerca propone delle associazioni di CSI con un secondo farmaco, con lo scopo di superare i meccanismi di cortico-resistenza e diminuire le dosi: tale meccanismo è noto per quanto riguarda le associazioni CSI+ β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA), ma altre molecole inalatorie (come gli inibitori della p38-MAPK) si sono dimostrate efficaci, almeno in vitro, in tal senso. La terza via studia infine lo sviluppo di corticosteroidi dissociati che, *in vitro* ed in modelli murini, hanno maggiori effetti di trans-repressione piuttosto che trans-attivazione dei geni implicati nel processo infiammatorio. La trans-attivazione causa infatti l'espressione di geni anti-infiammatori, ma anche di geni responsabili dei principali effetti collaterali (es. dell'osteocalcina)³⁸.

Steroidi per via orale e parenterale

Benché i benefici degli steroidi per via orale (CSO) in bambini con asma grave non controllato da CSI, LABA ed anti-leucotrienici non siano stati ancora ben valutati, questi rappresentano in genere il secondo *step* della terapia di mantenimento. Ancora una volta mancano solide raccomandazioni riguardo alla dose iniziale e alla strategia di riduzione (*tapering*), e non ci sono evidenze a favore di una terapia giornaliera continua piuttosto che una terapia con basse dosi di CSO a giorni alterni o una terapia discontinua con multipli *bursts*, riguardo alla capacità di prevenire future esacerbazioni asmatiche. La dose iniziale raccomandata è generalmente di 0,5 mg/kg/die di prednisolone. La terapia andrebbe proseguita per 14 giorni in modo continuativo o a giorni alterni (scelta da preferire), sospendendo in caso di fallimento terapeutico. In caso di risposta terapeutica, la dose va scalata gradualmente fino alla minima efficacia per il controllo dei sintomi. I pazienti vanno ovviamente seguiti nel tempo per il monitoraggio degli effetti collaterali (incluse cataratta e fratture patologiche); il *follow-up* deve prevedere: regolare monitoraggio auxometrico, glicemico e pres-

sorio, con valutazioni oculistiche ed endocrinologiche seriate e mineralometria ossea annuale^{45 46}.

L'uso intra-muscolare (IM) di triamcinoloneacetone è stato utilizzato in alcuni casi adulti di asma grave con evidenza di maggior efficacia e minori effetti collaterali rispetto agli CSO: tali risultati sono stati in parte confermati in due piccoli studi pediatrici^{47 48}, e possono in parte riflettere un vantaggio della somministrazione IM in termini di aderenza alla terapia. La somministrazione IM espone per altro al rischio di atrofia sottocutanea nel sito di iniezione.

Omalizumab

Numerosi dati della letteratura suggeriscono che elevati livelli sierici di IgE predispongono allo sviluppo di asma nel bambino. Le IgE si legano al recettore ad alta affinità (Fc ϵ RI) espresso su mastociti e basofili, scatenando così reazioni IgE-mediate responsabili dell'infiammazione della mucosa, dell'iperreattività bronchiale, dei sintomi asmatici e del rimodellamento delle vie aeree.

L'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab è un anticorpo di tipo IgG umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'effetto principale del legame tra anti-IgE ed anticorpi IgE liberi circolanti è quello di impedire il legame IgE-Fc ϵ RI sulla superficie di mastociti, basofili, eosinofili attivati, interrompendo, così, l'attivazione della flogosi allergica⁴⁹. La densità dell'Fc ϵ RI sulla superficie cellulare è direttamente proporzionale alla quantità di IgE circolanti, per cui una terapia con anti-IgE che riduca a livelli estremamente bassi la concentrazione di IgE sieriche, può inibire l'espressione sui basofili del recettore ad alta affinità⁵⁰. Inoltre, il legame IgE-Fc ϵ RI rende stabile nel tempo l'espressione di superficie di quest'ultimo. Gli Fc ϵ RI che non sono occupati da anticorpi IgE, sono strutturalmente instabili, pertanto vengono internalizzati e degradati rapidamente⁵¹. Quindi, se il livello di IgE circolanti si riduce, la densità di Fc ϵ RI di membrana a sua volta si riduce perché la loro degradazione avviene più rapidamente di quanto non avvenga la loro sintesi *de novo*⁵².

L'iniezione sottocute di anticorpi anti-IgE è seguita dalla loro diffusione capillare e dal successivo ingresso nel circolo sanguigno con distribuzione finale nei tessuti entro pochi giorni. Quando viene iniettato, solitamente a livello sottocutaneo, il farmaco presenta una bioattività del 62% e un picco sierico di concentrazione intor-

no al 7°-8° giorno, con un'emivita di 19-22 giorni⁵³. Sulla base dell'alta affinità di legame delle anti-IgE alle IgE, omalizumab porta ad una diminuzione reversibile dell'84-99% delle IgE sieriche non legate entro un'ora circa dall'iniezione, con bassi livelli della durata di 4-6 settimane già dopo un singolo ciclo di trattamento. Una simile deplezione di IgE può indurre la graduale riduzione della densità di FcεRI di superficie sui basofili (70% in due settimane, 97% in 3 mesi) e sui mastociti (cinetica di riduzione più lenta con graduale aumento di insensibilità alla stimolazione allergenica). Le plasmacellule non sono un target della terapia con anti-IgE, e quindi continuano a produrre le IgE per cui gli immunocomplessi anti-IgE/IgE che si formano continuano ad accumularsi in circolo per settimane dopo l'inizio del trattamento e raggiungono livelli fino a 5-10 volte superiori ai valori basali di IgE⁵⁴⁻⁵⁶. Un anticorpo IgE ha due siti di legame per le anti-IgE che può legare anche contemporaneamente, lo stesso si verifica per le anti-IgE. Pertanto, in circolo si formano immunocomplessi in forma di dimeri, trimeri ed esameri. Gli immunocomplessi sierici anti-IgE-IgE non legano il complemento e non inducono anafilassi ma esplicano un ruolo adiuvante la terapia anti-IgE, in quanto bloccano gli antigeni circolanti. Gli immunocomplessi che si formano *in situ* sono stabili, non passano attraverso i capillari ematici e rimangono nelle sedi tissutali in cui si formano, in particolare sulle mucose, dove hanno la capacità di legare gli antigeni e di comportarsi come veri "anticorpi bloccanti"⁵⁷.

È dal 2006 che omalizumab è entrato a fare parte delle terapie previste nello step 5 delle Linee Guida GINA. Il farmaco, prodotto per la prima volta nel 1997, è stato commercializzato in Australia nel 2002, l'anno successivo in USA e approvato dall'EMA (*European Medicine Agency*) e immesso sul mercato europeo nel 2005, con indicazione di utilizzo a partire dai 12 anni di età. Più recentemente il farmaco è stato approvato a partire dai 6 anni di vita⁵⁸.

Per quanto riguarda l'asma, l'attuale indicazione terapeutica in Europa e in Italia è la seguente: omalizumab è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti a partire dai 6 anni di età con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* (IgE specifiche) sono risultati positivi ad un aero-allergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripe-

tute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria; per i pazienti di età uguale o superiore ai 12 anni di età, è necessario che abbiano una riduzione della funzionalità polmonare in termini di FEV₁ < 80% del predetto⁵⁸. La posologia e la frequenza del trattamento dipendono dal peso del soggetto e dal valore sierico delle IgE (tra 30 e 1.500 UL/mL), che deve essere determinato all'inizio del trattamento. Il trattamento va eseguito in ambiente ospedaliero con un periodo di osservazione di 2 ore per le prime 3 iniezioni e di 30 minuti per le successive⁵⁸.

Gli effetti clinici di omalizumab sull'asma sono stati ampiamente studiati sia in pazienti adulti, che adolescenti e pediatrici. Le prime evidenze scientifiche disponibili in letteratura sull'efficacia e sicurezza di omalizumab sono relative a studi condotti su popolazioni di pazienti di età compresa dai 12 anni ai 75 anni di età, in cui la fascia di età adolescenziale (12-17 anni) è rappresentata dal 6-8% delle popolazioni studiate⁵⁹. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, sono stati condotti diversi studi selettivamente rivolti alla popolazione pediatrica. Il primo studio pediatrico è stato condotto da Milgrom e collaboratori nel 2001; si tratta di uno studio della durata di 28 settimane, in doppio-cieco, randomizzato e controllato vs placebo, volto a dimostrare l'impatto della terapia con omalizumab in 334 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con asma allergico moderato-severo in trattamento con CSI (beclometasonedipropionato, BDP). L'efficacia di omalizumab vs placebo è stata valutata durante 3 fasi dello studio: dopo 16 settimane di terapia costante con BDP, dopo altre 8 settimane di terapia con BDP progressivamente ridotta fino alla dose minima efficace, mantenuta quindi costante per altre 4 settimane. È stato così dimostrato che la terapia con omalizumab ha permesso di ridurre la dose di BDP in modo significativo rispetto al placebo (riduzione media 100% vs 66,7%), permettendo la sospensione totale della terapia inalatoria nel 55% dei pazienti senza perdere il controllo dell'asma. Nel gruppo di pazienti trattato con omalizumab, è stata osservata una significativa riduzione della frequenza delle riacutizzazioni asmatiche (18,2% vs 38,5%; P < 0,001) e del numero degli episodi per singolo paziente rispetto al gruppo trattato con placebo (0,42 vs 2,72; P < 0,001). Inoltre, la terapia sottocutanea con omalizumab è stata complessivamente ben tolle-

rata, senza evidenze di tossicità farmacologica o di eventi avversi gravi legati al trattamento; la frequenza degli eventi avversi riportati nello studio, peraltro classificati di entità lieve o moderata, è risultata sovrapponibile sia per il gruppo trattato con omalizumab che per quello trattato con placebo (89,3% vs 87,2%) e i più frequenti erano rappresentati da cefalea (36% vs 30,3%), faringite (25,8% vs 23,9%), infezioni respiratorie a carico delle alte vie aeree (34,7% vs 35,8%) ed infezioni virali (24,9% vs 22,9%); infine, dolore nella sede di iniezione e reazioni locali legate ad essa venivano riportate nel 37,5% dei pazienti trattati con omalizumab vs 36,6% dei pazienti trattati con placebo⁵⁹. Sulla stessa popolazione di pazienti è stato inoltre dimostrato anche un netto miglioramento dei parametri legati alla qualità della vita per il gruppo di soggetti trattati con omalizumab⁶⁰.

A conferma del profilo di sicurezza del farmaco e per estendere la sorveglianza su eventuali effetti a lungo termine, è stato successivamente eseguito un prolungamento "attivo" dello studio di Milgrom, in cui a tutti i pazienti veniva somministrato omalizumab per altre 24 settimane e in cui non si è osservato alcun evento avverso riferibile a malattia da siero o a formazioni di immunocomplessi o a formazione di anticorpi anti-omalizumab. Tra gli eventi avversi, l'orticaria è stata segnalata nel 4,9% (11/225) dei pazienti in terapia con omalizumab per 52 settimane, di grado lieve o moderata e risoltasi dopo somministrazione di antistaminico in tutti i pazienti, tranne uno che ha presentato orticaria generalizzata e in cui non è stato possibile completare il trattamento⁶¹.

Nel 2009, Lanier e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, a gruppi paralleli in una popolazione di 627 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, affetti da asma allergico da moderato a persistente, inadeguatamente controllato da alte dosi di CSI. La terapia sottocutanea con omalizumab, protratta per 52 settimane (di cui 24 settimane a dose fissa di CSI e 28 settimane a dosi progressivamente ridotte di CSI) si è dimostrata efficace nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche nel 43% dei pazienti trattati, con un profilo di sicurezza ancora una volta accettabile⁶².

Questo risultato è in linea con quello di un altro studio clinico, condotto contemporaneamente da Kulus e collaboratori e dalle caratteristiche sovrapponibili al precedente, in cui veniva riportata una riduzione del numero

delle riacutizzazioni asmatiche nel 50% dei pazienti asmatici trattati con omalizumab⁶³.

Nel 2011 Busse e collaboratori hanno pubblicato i risultati dello studio ICATA (*Inner City Anti-IgE Therapy for Asthma*), un trial multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, a gruppi paralleli condotto in una popolazione di 419 bambini, adolescenti e giovani adulti (di età compresa tra 6 e 20 anni) residenti in città, affetti da asma allergico persistente moderato-grave; la terapia aggiuntiva con omalizumab eseguita per 60 settimane ha permesso la riduzione del 24,5% sul numero di giorni caratterizzati da sintomi asmatici ($P < 0,001$) e ha ridotto dal 48,8% al 30,3% il numero dei soggetti che presentavano una riacutizzazione della patologia ($P < 0,001$). Inoltre è stato possibile identificare un sottogruppo di pazienti, in particolare, sensibilizzati ad acari della polvere, in cui gli effetti di omalizumab erano più marcati. Infine, i benefici del trattamento sono stati dimostrati non solo nel periodo primaverile, dove gli allergeni sono la causa principale di esacerbazione, ma anche nel periodo invernale, dove i soggetti trattati con il farmaco, presentavano una riduzione delle esacerbazioni causate da rhinovirus e anche una riduzione delle infezioni di tale virus, rispetto al gruppo placebo. La replicazione del rhinovirus umano è infatti aumentata nell'epitelio danneggiato, per cui gli Autori ipotizzavano un ruolo dell'infiammazione allergica nel rafforzare la replicazione virale, portando a maggiori infezioni respiratorie gravi e aumentando così la probabilità di riacutizzazioni⁶⁴.

Le evidenze sull'efficacia e la sicurezza di omalizumab in età pediatrica sono state recentemente rafforzate dai risultati del primo studio osservazionale *real-life* della durata di un anno, condotto da Deschildre e collaboratori su una popolazione di 104 bambini con asma allergico grave. I risultati di questo studio sono andati oltre le aspettative previste sulla base dei risultati precedenti. Infatti, al termine del periodo di trattamento aggiuntivo con omalizumab, si è assistito a un miglioramento del controllo dell'asma (definito secondo i criteri GINA) nel 67% dei pazienti ($P < 0,0001$) e a una riduzione del 72% del numero delle riacutizzazioni asmatiche ($P < 0,0001$) e del 30% nella dose della terapia inalatoria con steroidi ($P < 0,001$); infine la percentuale di bambini asmatici con necessità di ospedalizzazione si è ridotta bruscamente dal 44% prima del trattamento al 6,7% dopo ($P < 0,001$). Per

quanto riguarda il profilo di sicurezza, omalizumab è stato generalmente ben tollerato, con la maggior parte degli eventi avversi riportati rappresentata da dolore e reazioni locali al sito di iniezione; da segnalare in questo ambito un caso di orticaria, un caso di anafilassi non legato alla somministrazione del farmaco, e 4 casi di reazioni sistemiche caratterizzate da dolore addominale e muscolare, astenia e cefalea ⁶⁵.

Nel 2014, la *Cochrane Collaboration* ha pubblicato una revisione sistematica di tutti gli studi clinici randomizzati controllati condotti su omalizumab sia in età adulta che in età pediatrica: i risultati dell'analisi hanno confermato che omalizumab, come terapia aggiuntiva agli CSI o durante riduzione degli stessi, è efficace nella ridurre il numero delle riacutizzazioni asmatiche e delle ospedalizzazioni e ha un profilo di sicurezza ottimale ⁶⁶.

Sulla base di tutte queste evidenze, le già citate Linee Guida ERS/ATS suggeriscono quindi un *trial* terapeutico con omalizumab della durata di 16 settimane nei pazienti adulti e bambini con asma allergico grave persistente ¹.

β₂-Agonisti a lunga durata d'azione

Il regime SMART (*Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*), basato sull'uso di budesonide/formeterolo in un singolo inalatore per il mantenimento e la *rescue-therapy* dei pazienti con asma grave, si è dimostrato efficace in adulti e adolescenti, in particolare nel prevenire esacerbazioni severe (più che nel controllo dei sintomi) ⁶⁷. L'efficacia e sicurezza nei bambini sono ad oggi controversi e non è stata ancora definita la dose giornaliera ottimale in età pediatrica: secondo le raccomandazioni di Bush et al., dovrebbe essere riservato a bambini con asma severo ed esacerbazioni frequenti, al dosaggio di budesonide 200 µg/formeterolo 6 µg. Tale associazione non sembra avere vantaggi sulla crescita staturale rispetto ai bambini trattati con alte dosi di CSI ⁶⁸. Le preoccupazioni connesse al rischio di eventi avversi severi ed aumentata mortalità connesse al sovradosaggio di LABA, particolarmente in pazienti con determinati polimorfismi per i recettori β₂, hanno portato a sconsigliare l'uso di LABA in monoterapia, raccomandandone sempre l'associazione con CSI ^{69,70}. Una recente metanalisi su più di 100.000 pazienti trattati con LABA non ha tuttavia riportato alcun caso di eventi avversi ⁷¹, per questo appare estremamente improbabile che l'associazione LABA/CSI sia

associata a rilevanti eventi avversi qualora il dosaggio di LABA rientri nei *range* terapeutici raccomandati ¹. L'utilizzo di altri broncodilatatori a lunga durata d'azione, come il tiotropio (anticolinergico *long-acting*) è stato recentemente approvato per adulti affetti da BPCO. Studi condotti in adulti con asma fisso ostruttivo, hanno evidenziato risultati promettenti, sia in termini di capacità broncodilatatoria che di controllo dei sintomi e prevenzione delle esacerbazioni asmatiche. In tal senso, le proprietà antivirali del tiotropio, associate alla capacità di ridurre l'espressione del recettore per il principale gruppo di Rhinovirus (ICAM-1), aprono nuove promettenti prospettive riguardo al suo utilizzo in età pediatrica ³⁸.

Teofillina a base dosi

La teofillina è stata recentemente riscoperta per il suo potenziale beneficio nell'asma, dopo essere stata per lungo tempo abbandonata a causa degli effetti avversi e dell'interazione con altri farmaci (come l'eritromicina) che ne limitavano la maneggevolezza, ed essendo necessario un attento monitoraggio dei livelli ematici. Tuttavia, se usata a basse dosi (concentrazioni ematiche di 5-10 anziché 10-20 mol/L), la teofillina sembra possedere interessanti proprietà immunomodulanti (es. accelerando l'apoptosi dei neutrofili e down-regolando l'espressione di geni pro-infiammatori) ⁷²⁻⁷⁵ e farmacomodulanti nei confronti di CSI e β₂-agonisti ⁷⁶. Il suo uso non è mai stato valutato in pazienti con asma severo, anche se si è dimostrato efficace quando associato a CSI nel migliorare il controllo sintomatologico dei pazienti con asma moderato. Dato il suo buon profilo di sicurezza a basse dosi, è stato utilizzato in bambini con asma grave prima di intraprendere altre possibilità terapeutiche ¹.

Terapie antibiotiche e antivirali

Una deficitaria produzione di interferoni è stata dimostrata sia nell'epitelio respiratorio di pazienti asmatici in risposta ad infezione da rhinovirus, che in pazienti pediatrici affetti da asma grave rispetto a quelli con asma ben controllato ⁷⁷⁻⁸⁰. Una compromissione dell'immunità innata potrebbe quindi costituire un aspetto caratteristico dell'asma grave, implicato soprattutto in esacerbazioni frequenti, in modo sinergico con le infezioni virali e con l'esposizione ad allergeni ed inquinanti ambientali.

I macrolidi sono antibiotici dotati di numerose proprietà immunomodulanti oltre che anti-infettive. Il loro

utilizzo è stato estensivamente studiato in patologie respiratorie con caratteristiche neutrofiliche (es. fibrosi cistica), mentre esistono poche evidenze circa il loro utilizzo in pazienti asmatici, e ancor meno in pazienti con asma grave. L'azitromicina si è dimostrata efficace nel ridurre il numero di esacerbazioni severe ed infezioni a carico delle basse vie respiratorie in pazienti adulti affetti da asma grave di tipo non-eosinofilo⁸¹. L'uso di troleandomicina e claritromicina in pazienti con asma cortico-dipendente non ha dimostrato benefici in termini di riduzione nella necessità di CSI, dimostrando se mai un'aumentata incidenza di effetti collaterali dovuti alla terapia steroidea, per interazione con i processi catabolici degli steroidi. Il ruolo della claritromicina resta tuttavia valido nei casi di esacerbazioni asmatiche sostenute da infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*¹⁸.

L'uso di farmaci antivirali è stato abbandonato in passato a causa degli effetti collaterali. L'uso di INF- β inalatorio in pazienti adulti con asma non controllato affetti da infezione virale acuta delle alte vie respiratorie si è dimostrato efficace nel ridurre le esacerbazioni asmatiche, l'uso di β_2 -agonisti al bisogno e i sintomi asmatici nella prima settimana di trattamento nel sottogruppo di pazienti con asma *difficult-to-treat* (<https://clinicaltrials.gov/identifier:NCT01126177>). Un nuovo anticorpo monoclonale anti-ICAM1, il recettore del maggior gruppo di rhinovirus, è stato recentemente testato su topi con risultati promettenti. L'uso di pali-

vizumab (anticorpo monoclonale anti-RSV) in bambini sani nati pretermine alle 33-35^o settimana gestazionale ha dimostrato una riduzione relativa (-61%) dei giorni totali con *wheezing* nel primo anno di vita e una riduzione di *wheezing* ricorrente nei trattati rispetto ai controlli⁸². Questi risultati supportano il ruolo dei virus, in particolare RSV e rhinovirus, nella patogenesi del *wheezing*, e l'importanza di sviluppare nuove strategie antivirali³⁸.

Altri farmaci biologici

Al di fuori di omalizumab, recentemente sono state sviluppate molte terapie biologiche aventi come *target* i diversi *step* biologici implicati in questa patologia infiammatoria. Alcuni di questi farmaci legano citochine ormai ampiamente indagate, facenti parte del tradizionale pattern infiammatorio di tipo eosinofilo e Th2 (IL-5, IL-13, IL-4, IL-9). Il lebrikizumab (anti-IL-13) è tra i farmaci più studiati in tal senso: il suo utilizzo in fase sperimentale ha anche permesso di sviluppare un nuovo biomarker, la periostina, che appare connesso al circolo vizioso della catena infiammatoria Th₂ sia in età adulta che pediatrica²¹. Tra gli altri farmaci biologici attualmente in fase di studio basti citare in questa sede il mepolizumab (anti-IL-5), l'altrakincept (anti-IL-4) e il MEDI-528 (anti-IL-9)³⁸.

Ringraziamenti

Novartis ha supportato un Advisory Board sull'asma grave pediatrico dove sono state discusse le tematiche riportate nel presente lavoro.

Bibliografia

- 1 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- 2 Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37:432-40.
- 3 Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- 4 Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478-83.
- 5 Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010;137:1316-23.
- 6 Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-25.
- 7 Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child—does lung function matter? *Acta Paediatr* 2010;99:404-10.
- 8 Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009;94:780-4.
- 9 Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010;36:196-201.
- 10 Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1381-9.

- 11 Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:128-35.
- 12 Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 1999;54(Suppl 5)7-13.
- 13 ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
- 14 Campanella SG, Asher MI. Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:165-72.
- 15 Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:595-605.
- 16 Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:538-44.
- 17 Sales J, Fivush R, Teague GW. The role of parental coping in children with asthma's psychological well-being and asthma-related quality of life. *J Pediatr Psychol* 2008;33:208-19.
- 18 Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: What can we learn from where? *Eur Respir J* 2011;38:947-58.
- 19 Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005;99:1152-9.
- 20 Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma: a systematic review. *Respir Med* 2007;101:1-14.
- 21 Woodruff PG, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
- 22 Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
- 23 Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
- 24 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
- 25 Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
- 26 ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
- 27 Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
- 28 Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814-25.
- 29 Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:318-24.
- 30 Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:412-4.
- 31 Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
- 32 Caballero Balanzá S, Martorell Aragonés A, Cerdá Mir JC, et al. Leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with episodic and persistent asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:237-43.
- 33 Sachs-Olsen C, Sanak M, Lang AM, et al. Eoxins: a new inflammatory pathway in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:859-67.e9.
- 34 Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate. *Allergy* 2013;68:110-7.
- 35 Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:974-82.e13.
- 36 Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002;324:1081-2.
- 37 Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
- 38 Giovannini-Chami L, Albertini M, Scheinmann P, et al. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2014, doi:10.1016/j.prrv.2014.07.006
- 39 Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636-45.
- 40 Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding af-

- finity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993;151:3460-6.
- 41 Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, et al. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:87-93.
 - 42 Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000;356:556-61.
 - 43 Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y, et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:412-9.
 - 44 Lamberts SW. Hereditary glucocorticoid resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:164-7.
 - 45 Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18:913-8.
 - 46 Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism and adrenal function. *Expert Rev Respir Med* 2007;1:65-74.
 - 47 Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:573-8.
 - 48 Panickar JR, Kenia P, Silverman M, et al. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:421-5.
 - 49 Chang TW, Wu PC, Hsu CL, et al. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007;93:63-119.
 - 50 Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF, et al. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978;62:176-81.
 - 51 Kubo S, Matsuoka K, Taya C, et al. Drastic upregulation of FcεRI on mast cells is induced by IgE binding through stabilization and accumulation of FcεRI on the cell surface. *J Immunol* 2001;167:3427-34.
 - 52 MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1472-4.
 - 53 Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother* 2007;41:1397-410.
 - 54 Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
 - 55 MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
 - 56 Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-30.
 - 57 Liu J, Lester P, Builder S, et al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995;34:10474-82.
 - 58 European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 - 59 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Ped Drugs* 2014;16:491-502.
 - 60 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
 - 61 Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182-8.
 - 62 Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
 - 63 Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285-93.
 - 64 Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
 - 65 Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33.
 - 66 Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 - 67 Bisgaard H, Le Roux P, Bjämer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
 - 68 Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β₂-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics* 2012;130:e650-7.
 - 69 Cates C. The safety of regular long-acting beta₂-agonists in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:25-6.
 - 70 Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long-acting beta-

- agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* 2009;360:1671-2.
- ⁷¹ Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
- ⁷² Yasui K, Hu B, Nakazawa T, et al. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997;100:1677-84.
- ⁷³ Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukoc Biol* 2000;67:529-35.
- ⁷⁴ Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
- ⁷⁵ Cosío BG, Mann B, Ito K, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:141-7.
- ⁷⁶ Derks MG, Koopmans RP, Oosterhoff E, et al. Prevention by theophylline of beta-2-receptor down regulation in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000;25:179-88.
- ⁷⁷ Wark PAB, Grissell T, Davies B, et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains. *Respirology* 2009;14:180-6.
- ⁷⁸ Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023-6.
- ⁷⁹ Edwards MR, Regamey N, Vareille M, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol* 2013;6:797-806.
- ⁸⁰ Sykes A, Macintyre J, Edwards MR, et al. Rhinovirus-induced interferon production is not deficient in well controlled asthma. *Thorax* 2014;69:240-6.
- ⁸¹ Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
- ⁸² Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.