

# RIAP

immunologia  
pediatrica  
rivista  
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*

Alberto E. Tozzi

*Comitato di Redazione*

Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi,  
Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

*Direttore Responsabile*

Patrizia Alma Pacini

*Segreteria Scientifica*

Manuela Moncada

*Editore*

Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

*Copyright by*

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

*Presidente*

Luciana Indinnimeo

*Past President*

Francesco Paravati

*Vice Presidente*

Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*

Iride Dello Iacono

*Consiglieri*

Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo,  
Giuseppe Pingitore, Daniele Radzik

*Segretario*

Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

04

agosto 2010 • anno XXIV

www.riap.it



EDITORIALE

1

ASMA

## Sfide nella gestione dell'asma: le tecnologie emergenti

David Van Sickle



2

ALLERGIE

## Impiego del latte di asina nel bambino con allergia alle proteine del latte vaccino: nuovi contributi

Iride Dello Iacono, Maria Giovanna Limongelli



10

ALLERGIE

## Uno spray nasale ... negli occhi!

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Giovanni Simeone, Sergio Arrigoni, Giuseppe Pingitore, Gabriele Di Lorenzo, Gian Luigi Marseglia, Neri Pucci, Anna Maria Zicari



16

IMMUNOLOGIA

## Le terapie biologiche in reumatologia

Bianca Lattanzi, Angelo Ravelli



20

Per la corrispondenza scientifica:  
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada  
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:

Manuela Mori  
Pacini Editore S.p.A.  
Tel. 050 3130217  
E-mail: mmori@pacineditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.

Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2010 per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;  
Singolo fascicolo: Euro 26.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:  
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
E-mail: abbonamenti@pacineditore.it  
<http://www.pacini medicina.it>

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web: [www.aidro.org](http://www.aidro.org).

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

### ERRATA CORRIGE

L'ordine corretto degli autori dell'articolo "Caratteristiche dei test di provocazione orale per alimenti in Italia. Studio retrospettivo multicentrico", pubblicato sul fascicolo 3 - giugno 2010, è: Irene Berti, Marcello Bergamini, Luigi Calzone, Iride Dello Iacono, Elena Galli, Alberto Martelli, Salvatore Tripodi e Mauro Calvani.



Autori stranieri o argomenti internazionali



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



<40 Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione sistematica



Materiale iconografico



Critical Appraised Topic



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP

## Uscire dal bozzolo

Qualcuno dice che il tempo delle riviste e dei giornali cartacei è finito. Grandi testate come il New York Times hanno dovuto ridimensionare le proprie strutture dedicate alla stampa su carta perché perdevano lettori, ormai tutti sul web. È un campanello d'allarme che comincia a suonare anche per le riviste scientifiche: ormai molte sono solo online e se vuoi la carta te la devi stampare da solo. Magari la Natura ne trarrà giovamento, anche se io ed altri di voi contribuiamo al riequilibrio con un consumo di carta oltre misura che probabilmente compensa l'astensione di altri lettori. Inutile descrivere il piacere di maneggiare una pubblicazione che colpisce i sensi con l'odore, i colori o la forma dello scritto. Per alcuni è solo una perversione, per altri una vera passione. Ma in fondo, l'amore per la forma senza badare al contenuto è un vizio pericoloso. Si scrivono perfino saggi su questo argomento, e alcuni autorevoli scrittori sostengono che stiamo diventando dei barbari. Ovviamente le due cose, forma e contenuto, messaggio e mezzo di comunicazione, anima e corpo, devono essere tra loro integrate, anche per quanto riguarda la comunicazione scientifica. Troppi sociologi e filosofi hanno scritto su questo argomento, ma pensate a una rivista come PLoS Medicine, circa 15 di impact factor, open access, ormai bandiera di alcune élite della ricerca biomedica. Avrebbe avuto così tanto successo se non avesse strizzato l'occhio alla tecnologia scegliendo una formula nuova, che è appunto quella del tutto online senza pagare, e la pubblicazione di articoli trasversali tra scienze diverse? Non credo. Eppure certe volte leggere un articolo su questa rivista ti fa sentire un vero ignorante perché non siamo abituati alla contaminazione tra scienze diverse.

C'è un concetto però che va sviluppato. Il mezzo, nel nostro caso il web, ha consentito a un miscuglio mai visto di opinioni di emergere, di completarsi e di integrarsi verso obiettivi altrimenti impensabili. In gergo si chiama network. Se ci fate caso, i network funzionano benissimo quando sono costituiti da persone diverse tra loro, eterogenee per competenza e per carattere. Se riuscite a farli lavorare insieme aspettatevi grandi risultati. E il network autorizza a praticare il principio essenziale della discussione, che è interagire. Il web funziona esattamente così. Con la RIAP ci proviamo. Abbiamo timidamente proposto una integrazione tra carta e web con lo scopo di aggregare e attrarre più persone possibile, anche con competenze diverse e anche con strumenti tecnologici. In sé, dover cominciare ad utilizzare un nuovo prodotto tecnologico è una fatica. Per molti decisamente una perdita di tempo. E poi non è facile vincere la paura di cambiare, di esporsi. Molto più semplice mantenere le proprie posizioni, condividerle con i soliti, nessuna ansia. Ma interagire significa mettersi in discussione, decidere di confrontarsi con altri che possono essere più bravi, riconoscere i propri errori e farne tesoro. E la tecnologia (il web) offre in questo senso mezzi potentissimi. L'errore, ricordiamolo, è un passaggio essenziale del processo di apprendimento. Io sono per natura curioso. Mi piace l'esplorazione e mi piace la sperimentazione e quindi sbaglio molto. Ma ci credo. Penso che per quanto embrionale e del tutto sperimentale, l'interazione che comincerà con PAI dal numero 6/2010 possa avviare un processo di apertura, che ci permetterà di interagire con altri, possibilmente diversi da noi. Io vorrei non solo che i lettori di RIAP avessero maggiori opportunità di leggere gli articoli di PAI, ma che con gli autori che pubblicano su questa rivista cominciasse la tessitura di una rete nella quale accogliere il maggior numero di opinioni e di punti di vista possibile. Abbiamo forte bisogno di rompere la cristallizzazione dei modelli formativi e di ricerca. Facciamo fatica ad uscire dal nostro microambiente. E forse possiamo provarci attraverso un'azione semplice come lo scambio di contributi con PAI.

Il messaggio è soprattutto per i giovani, quelli che nei prossimi anni proveranno ad affrontare il mestiere di medico con la sfida di ricoprire un ruolo a tutto campo, dalla clinica alla ricerca. Al nostro contributo, PAI si aspetta che seguano quelli delle altre società scientifiche specialistiche europee. Ora siamo solo alle presentazioni. Insieme forse è possibile perseguire i modelli che animano il pensiero del ricercatore e del medico: condividere, confrontarsi, imparare nuove cose ed insegnarle ad altri, coinvolgere quante più persone è possibile, incoraggiare e coltivare la curiosità e l'approfondimento degli argomenti scientifici, e creare gruppi che lavorano insieme. Noi abbiamo numerose belle ed eccellenti esperienze a livello nazionale. Proviamo a spostarci verso la dimensione internazionale.

Alberto E. Tozzi  
redazioneriap@gmail.com

# Sfide nella gestione dell'asma: le tecnologie emergenti

David Van Sickle



Parole chiave: asma, tecnica inalatoria, tecnologia

## Abstract

Questo articolo offre una selezione di innovazioni tecnologiche che hanno l'obiettivo di superare alcune delle barriere consolidate nella gestione dell'asma. In particolare, alcuni strumenti applicabili agli inalatori e alcune applicazioni per il web e per i cellulari, consentono ai pazienti e ai medici di monitorare l'assunzione delle terapie favorendo un maggiore controllo dell'asma. Queste nuove risorse, sebbene il loro uso stia dando risultati incoraggianti, presentano ancora dei limiti che andranno superati nel futuro. In particolare alcune risorse stanno esplorando il miglioramento della tecnica inalatoria da parte del paziente e l'aderenza alle terapie.

## Introduzione

Attualmente l'asma colpisce più di 300 milioni di persone in tutto il mondo ed è una delle patologie croniche più comuni che i pediatri diagnosticano e trattano<sup>1,2</sup>. Nonostante lo sviluppo di cure efficaci ed una sempre maggiore comprensione della malattia, i progressi nel ridurre la morbilità sono lenti e confusi. Vi è un grande divario tra ciò che è teoricamente possibile fare e ciò che siamo stati in grado di realizzare finora; ad esempio, in molte popolazioni la malattia non è ancora ben controllata e la maggior parte dei pazienti non riceve la terapia ottimale.

Molti degli ostacoli più rilevanti sono di natura interdisciplinare e il loro superamento richiede approcci nuovi e a basso costo<sup>1,2</sup>, considerato anche il crescente bisogno di gestire l'asma in settings diversi in tutto il mondo. Nuove promettenti tecnologie potrebbero far avanzare il paziente nel self-management della sua

patologia e portare allo sviluppo di interventi clinici e di comunità più efficaci. Molti degli esempi qui presentati contengono delle indicazioni per la cura e il trattamento dell'asma, ma anche delle patologie croniche in generale.

## Aderenza alla terapia

Assunti regolarmente, gli antinfiammatori per via inalatoria possono minimizzare o eliminare i sintomi di asma consentendo alla maggior parte delle persone di raggiungere il controllo della malattia e di svolgere pienamente le loro attività quotidiane<sup>2,4</sup>.

Sfortunatamente però l'aderenza alla terapia preventiva dell'asma è scarsa: circa il 30-70% dei pazienti non segue la terapia come prescritto, e molti addirittura non fanno alcuna terapia<sup>5</sup>. La scarsa aderen-

Department of Population Health Sciences, University of Wisconsin, School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA

vansickle@wisc.edu

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

za è non solo un ostacolo ad una gestione ottimale dell'asma, ma è anche responsabile di buona parte dei costi sanitari associati: secondo alcune stime il 60% delle ospedalizzazioni per asma è conseguenza della scarsa aderenza dei pazienti ai corticosteroidi per via inalatoria<sup>5</sup>.

### Soluzioni

I crescenti costi sanitari hanno richiamato l'attenzione sui servizi preventivi per le patologie croniche e sul miglioramento dell'aderenza alle terapie di routine dell'asma. Due approcci promettenti includono l'uso di monitor elettronici per tenere traccia delle terapie effettuate e lo sviluppo di applicazioni per pc e per telefoni cellulari per incoraggiare l'aderenza alle terapie. Da circa venti anni vengono usati dispositivi elettronici per monitorare l'uso degli inalatori e oggi è disponibile una varietà di modelli per inalatori pre-dosati e per farmaci in polvere (per esempio il Diskus Logger, lo SmartHaler, il MDIlog e il Doser). L'obiettivo principale di questi strumenti è quello di registrare passivamente e oggettivamente l'uso del farmaco piuttosto che quello di incoraggiare i pazienti a seguire la terapia.

Recentemente invece si è resa disponibile una nuova serie di monitor elettronici che puntano a modificare il comportamento del paziente nei confronti della terapia. Il Bluhaler e lo Spiroscout sono due dispositivi che catturano informazioni sull'uso dell'inalatore e che le comunicano a piattaforme web e per telefoni cellulari. Queste piattaforme hanno interfacce progettate per incoraggiare i pazienti ad aderire regolarmente alla loro terapia, e sono in grado di inviare ai pazienti e ai loro medici delle indicazioni terapeutiche.

Anche i telefoni cellulari giocano un ruolo sempre più rilevante negli sforzi per migliorare l'aderenza alla terapia. Nonostante il loro uso nei programmi di self-management dell'asma sia stato oggetto di numerosi studi<sup>6-12</sup>, il potenziale della messaggistica e delle applicazioni dei cellulari per far aumentare l'aderenza alle terapie ha cominciato da poco a essere esplorato nel dettaglio<sup>13-14</sup>. Gli interventi di aderenza alla terapia tramite dispositivi cellulari traggono vantaggio dal fatto che il possesso di cellulari è quasi ubiquitario, che la loro integrazione nella vita quotidiana è pervasiva, e che si tratta di interventi simili a quelli forniti da calendari online (come reminders e alerts), da compagnie aeree e di viaggio, e da siti che forniscono informazioni meteorologiche.

Un numero crescente di piattaforme per la gestione

dell'asma cerca di incoraggiare il paziente ad aderire alle terapie attraverso una serie di strumenti connessi tra loro. Nel caso di Asthmapolis, per esempio, i pazienti possono registrare su un sito web l'avvenuta assunzione della terapia attraverso un monitor elettronico, per mezzo di una applicazione per cellulari o attraverso messaggi di testo. Sistemi di questo tipo monitorano automaticamente l'uso che i pazienti fanno del trattamento farmacologico e mandano ai pazienti o al personale sanitario che li segue dei reminders elettronici che li avvisano se hanno saltato una dose di farmaco. Spesso questi messaggi contengono anche brevi spiegazioni sul ruolo e sull'importanza della terapia nel mantenimento del controllo dell'asma e consigliano ai pazienti di usarli secondo le indicazioni ricevute, o di discutere cambiamenti con i loro medici.

### Limiti e necessità della ricerca

Nonostante la valutazione elettronica dell'aderenza alle terapie stia diventando sempre più sofisticata, efficace e meno invadente, può migliorare ancora molto. In particolare, è necessario lavorare di più per sviluppare strumenti che impegnino pazienti e providers, e che continuino a farlo nel tempo. In un recente trial, nel quale ai medici erano fornite informazioni prese da un database elettronico sull'aderenza alla terapia,



Fig. 1. Spiroscout.

Alcune piattaforme per la gestione dell'asma incoraggiano il paziente ad aderire alle terapie attraverso una serie di strumenti connessi tra loro come reminders elettronici, sms e applicazioni per cellulari.

solo una minoranza dei medici sceglieva di leggere le informazioni<sup>5</sup>. L'intervento aveva successo solo per quei pazienti i cui medici si prendevano il tempo di rivedere l'informazione<sup>5</sup>. Inoltre, pochi studi esaminano l'esito a lungo termine dell'asma e l'impatto del monitoraggio dell'aderenza su importanti variabili come l'utilizzo delle cure sanitarie. Tale impatto, se confermato, sarà molto importante dal momento che queste variabili sono responsabili della gran quantità dei costi diretti e indiretti dell'asma; nonostante il basso costo dei monitor degli inalatori, non ci sono ancora evidenze sufficienti per determinare se sono cost-effective.

Bisogna anche distinguere tra sistemi che puntano a monitorare l'uso di trattamenti preventivi e sistemi che cercano di migliorare la compliance. Interventi che integrano sistemi intelligenti che apprendono dal comportamento dei pazienti si riveleranno più efficaci nel migliorare significativamente l'aderenza al trattamento. Tali sistemi dovrebbero essere disegnati per analizzare continuamente il flusso di dati in entrata con l'obiettivo di identificare quali fattori e circostanze si verificano nelle terapie mancate, e quindi per facilitare un ritorno alla compliance. Infatti, in realtà, questi sistemi, piuttosto che assumere che l'aderenza alle terapie sia uniformemente negativa, dovrebbero prestare attenzione all'adattamento, che si verifica in quei casi in cui la non aderenza di fatto promuove la salute ed aiuta i pazienti e i loro providers a segnalare effetti collaterali indesiderati.

In conclusione, monitorando tutto il percorso medico, dalla prescrizione del farmaco alla distribuzione, tali sistemi potrebbero far luce sui fattori che limitano l'accessibilità e la disponibilità dei trattamenti.

---

### Controllo e self-management dell'asma

Numerosi studi suggeriscono che l'asma è controllata in maniera inadeguata nella maggioranza dei pazienti: solo 1 asmatico su 5 ha la malattia sotto controllo<sup>15 16</sup>. Di conseguenza, le linee guida NIH sollecitano i medici a verificare spesso se il trattamento è efficace nel controllare l'asma e se sta facendo migliorare la qualità della vita del paziente<sup>2</sup>. Ma i medici hanno pochi strumenti per stabilire quanto bene si stanno muovendo nella vita di tutti i giorni i loro pazienti, e tendono a sottostimare la frequenza e la severità dei loro sintomi<sup>15</sup>. Col passare del tempo ci si aspetta sempre più che i pazienti siano in grado di gestire autonomamente l'asma

monitorando da soli la patologia attraverso strumenti come i diari giornalieri in cui registrare sintomi, uso dei farmaci, e misurazioni della funzionalità polmonare, e che sappiano prendere decisioni sulle loro necessità di modificare la terapia o di cercare cure mediche in base a protocolli sull'asma. Recentemente, questionari mirati (come l'*Asthma Control Questionnaire* e l'*Asthma Control Test*) sono diventati strumenti popolari per aiutare a monitorare i pazienti e determinare il loro livello di controllo della malattia<sup>15</sup>. Questi questionari chiedono ai pazienti di ricordare accuratamente e di indicare per un certo periodo di tempo la frequenza dei sintomi, il livello di attività e di restrizioni nelle attività, e l'uso dell'inalatore. Questi strumenti mettono in luce il fatto che la frequenza dei sintomi e l'uso dei broncodilatatori sono indicatori importanti di quanto bene è gestita la malattia, e indicatori precoci e valutabili del peggioramento dell'asma<sup>15</sup>.

Nonostante questi strumenti siano stati validati da un punto di vista clinico, sono soggetti a una serie di limitazioni. La più rilevante è che non forniscono aggiustamenti in tempo reale della gestione e del controllo della malattia e, in alcuni casi, richiedono che il paziente faccia un grande sforzo. In aggiunta, i questionari si prestano a riportare distorsioni e differenti interpretazioni dei sintomi e delle idee sul controllo della malattia. Infatti, la maggioranza dei pazienti con poco controllo dell'asma considera la propria malattia come adeguatamente controllata o molto ben controllata<sup>17</sup>.

### Soluzioni

Recentemente è stato sviluppato un dispositivo che si collega agli inalatori predosati, chiamato Spiroscout,

Alcuni strumenti tra cui i diari giornalieri e i questionari mirati come l'*Asthma Control Questionnaire* e l'*Asthma Control Test* aiutano il paziente a monitorare da solo l'andamento della propria patologia.

che rileva l'ora e il luogo in cui è usato l'inalatore, e registra o manda l'informazione a un server. Questo strumento sfrutta il fatto che le persone asmatiche portano con sé i farmaci in modo da poterli usare nel momento e nel luogo in cui hanno i sintomi.

Dal momento che la frequenza con cui una persona usa un broncodilatatore per via inalatoria è un indicatore importante di un peggioramento clinico, ora è possibile identificare quasi in tempo reale pazienti con asma non controllata e prestargli maggiori attenzioni mediche prima che abbiano un peggioramento severo.

Il sistema cattura informazioni su data, ora e luogo in cui il distanziatore è usato e le mette a disposizione del paziente e dei suoi medici sul web. Pazienti e personale sanitario hanno accesso a un sito web sul quale possono rivedere schemi d'assunzione del trattamento e trend dell'uso dei farmaci attraverso mappe e tabelle; ricevono anche via e-mail dei report settimanali sulle loro modalità d'uso dei farmaci antiasmatici. In un recente studio pilota, questo sistema ha dato luogo a importanti miglioramenti nel controllo dell'asma in un piccolo campione di pazienti asmatici<sup>18</sup>. I partecipanti hanno dichiarato che le informazioni erano state utili nel guidare il self-management dell'asma, nel riconoscere l'asma non controllata e nel comunicare queste cose al proprio medico<sup>18</sup>. Se ai medici e al personale sanitario è consentito l'accesso, possono monitorare a distanza e in tempo reale l'uso di inalatori salvavita da parte dei loro pazienti, migliorando la loro abilità a riconoscere l'asma non controllata. Il sistema può anche automaticamente monitorare i pazienti confrontando l'uso di inalatori salvavita con linee guida nazionali o con *physician-established thresholds* ed inviando, quando necessario, notifiche e alert al personale sanitario.

Un numero crescente di applicazioni per telefoni cellulari fornisce a pazienti e personale sanitario un modo per catturare e registrare informazioni sui sintomi, sui fattori scatenanti e sulle terapie dell'asma, così come sulle relative conseguenze, come ad esempio le limitazioni nelle attività. Queste applicazioni offrono al paziente un modo conveniente ed efficace di registrare e rivedere gli elementi chiave (e anche altri) delle misurazioni di controllo dell'asma. Comunque, la loro accessibilità, la raccolta di dati in tempo reale, il potenziale interattivo e l'abilità ad aggiungere dati automaticamente dai sensori sul telefono (come il GPS) sono combinati in modo da rendere questi strumenti molto più attraenti ed efficaci. Infatti, i provider posso-



Fig. 2.

no formulare schemi d'azione per la terapia dell'asma che siano sensibili ai dati inseriti dai pazienti, e possono adattare la terapia farmacologica ai bisogni individuali<sup>19</sup>.

### Limiti e bisogni della ricerca

Il monitoraggio a distanza del controllo dell'asma attraverso l'uso di dispositivi elettronici e di applicazioni per telefoni cellulari renderà più facile e più aggiornato il rilevamento e il self-management dell'asma, e contribuirà a migliorare il riconoscimento e il trattamento dell'asma poco controllata. Tuttavia, il modello ottimale di applicazioni per il monitoraggio a distanza dell'asma non è chiaro. Per esempio, le domande includono la frequenza del monitoraggio; se la performance del paziente è misurata meglio rispetto all'andamento storico individuale, al raggiungimento degli obiettivi precedentemente determinati dal medico, o rispetto ai valori di riferimento delle linee guida; chi nel sistema sanitario dovrebbe ricevere la notifica e con che frequenza, e attraverso quali mezzi; e il ruolo degli schemi di intervento, di valutazione e di rimborso. Inoltre, il valore di questi strumenti si potrà apprezzare appieno solo quando i medici integreranno queste informazioni nella loro pratica clinica.

Vi sono numerose opportunità di migliorare l'accessibilità di strumenti che monitorano il controllo dell'asma per renderli globalmente più rilevanti e utilizzabili. In particolare, possono essere sviluppa-

ti servizi che utilizzano sms per catturare e inviare dati al fine di renderli utilizzabili nei paesi in via di sviluppo, dove le persone in possesso di smartphone sono molte meno. Infatti, in questi luoghi pazienti e providers possono richiedere piattaforme nuove, interamente costruite su concetti diversi di self-management. Gli strumenti elettronici che monitorano il controllo dell'asma offrono numerose opportunità di educare i pazienti sull'asma e sulla gestione dell'asma, ma il contenuto di questi documenti e i metodi di invio necessitano ulteriori sviluppi. Per esempio, ora è possibile fornire al paziente informazioni commisurate agli specifici sintomi e fattori scatenanti che questi riporta, o integrare le informazioni fornite dal paziente per aiutarlo a raggiungere obiettivi riguardanti il controllo dell'asma. Questo può rendere l'esperienza più impegnativa e far aumentare la probabilità che i pazienti continueranno a usare queste applicazioni nel tempo.

### La tecnica inalatoria

Tra le malattie croniche l'asma è l'unica nella quale molte delle terapie sono fatte per inalazione per ottimizzare la distribuzione del farmaco nei polmoni. Mentre il disegno e la funzione degli inalatori suggeriscono che i pazienti giochino solo un ruolo passivo nel loro utilizzo, in realtà la loro efficacia si basa sulla tecnica inalatoria: i pazienti devono eseguire correttamente una serie di passi per assicurare che il farmaco sia erogato adeguatamente e gli effetti collaterali minimizzati<sup>20</sup>.

Una tecnica inalatoria inadeguata è un ostacolo rilevante nella gestione dell'asma nei bambini. Questa si traduce nella difficoltà a coordinare l'azione con l'inalazione e in una serie di errori: una inalazione più breve, la mancata agitazione del contenitore del farmaco prima dell'uso, un tempo insufficiente tra una inalazione e l'altra e il mancato uso di spaziatori<sup>20</sup>. Nel tempo una tecnica scorretta nell'uso dell'inalatore contribuisce a uno scarso controllo dell'asma, all'insorgenza di effetti collaterali, ed aumenta le visite ospedaliere e i costi di trattamento<sup>21-23</sup>. Una risposta al trattamento che non sia ottimale può rinforzare i dubbi dei pazienti e dei medici sulla necessità e sull'utilità delle terapie, contribuendo a una scarsa aderenza. Secondo alcune stime i costi annuali legati alla gestione dell'asma nel sistema sanitario variano da 7 a 15,7 miliardi di dollari<sup>24</sup>.

**Una tecnica inalatoria inadeguata è un ostacolo rilevante nella gestione dell'asma. Per migliorarla vi sono adesivi elettronici come InhaleRight, che si attaccano all'inalatore e forniscono istruzioni sonore e visive.**

Le linee guida internazionali sottolineano l'importanza di verificare la tecnica inalatoria<sup>1 2</sup> e sono state utilizzate una varietà di strategie per cercare di migliorarla. Queste includono la fornitura, insieme al dispositivo, di foglietti d'istruzione<sup>25 26</sup>, di istruzioni personali scritte da parte del farmacista<sup>27</sup>, e una dimostrazione pratica<sup>28 29</sup>. Una revisione periodica e l'educazione in luoghi come le farmacie, i setting clinici e le comunità (come le scuole) hanno dimostrato di migliorare sensibilmente la tecnica inalatoria, ma l'insegnamento deve essere ripetuto regolarmente in modo che il paziente mantenga una tecnica corretta<sup>30 31</sup>. Inoltre, anche quando è fornita come parte dell'insegnamento sulla gestione routinaria dell'asma, spesso la tecnica inalatoria del personale sanitario è inadeguata<sup>21 32-36</sup>.

### Soluzioni

Allo scopo di migliorare la tecnica inalatoria o di fornire informazioni che possano essere riviste nel corso delle visite, è in corso di sviluppo una serie di nuove tecnologie. Queste includono l'uso di supporti per il training come il In-Check Dial, che aiuta i pazienti ad apprendere a inalare alla velocità appropriata e per l'intervallo di tempo adeguato. Liste e etichette sono usate per fornire semplici supporti visivi che agiscono come reminders giornalieri personalizzati sulla tecnica d'uso corretta e sull'evidenza dei progressi<sup>20</sup>. Un prodotto annunciato di recente, chiamato InhaleRight, consiste di adesivi elettronici a basso costo che si attaccano agli inalatori e forniscono istruzioni sonore e visive per assicurare un uso adeguato dell'inalatore. Altre aziende hanno aggiunto agli inalatori degli incentivi di flusso inspiratorio, per incoraggiare sia

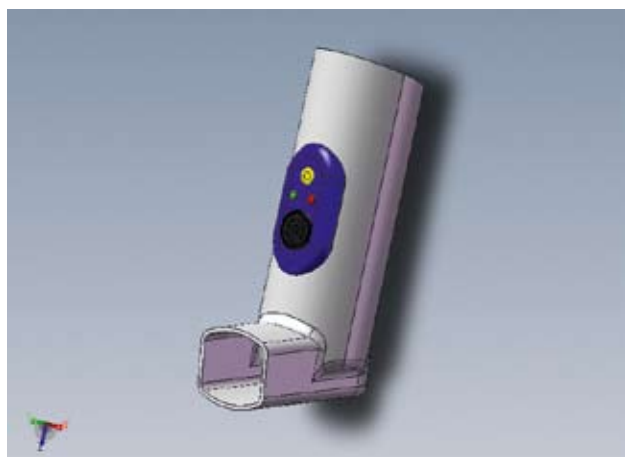


l'uso dell'inalatore sia il raggiungimento e il mantenimento dell'appropriata quantità di flusso inspiratorio. L'AeroChamber Plus Flow-Vu è una camera munita di valvola che include un indicatore visivo che si muove ogni qualvolta il paziente fa un respiro, dando la possibilità al paziente e al personale sanitario di confermare visivamente se il dispositivo è usato correttamente. Tale strumento permette anche di contare il numero di respiri che il paziente ha fatto e quindi di verificare che il paziente abbia svuotato la camera ed assunto tutta la dose di farmaco.

Ultimamente sono stati annunciati anche inalatori elettronici più complessi, come il Sensohaler, che per misurare il flusso inspiratorio utilizzano sensori che registrano le informazioni in modo che siano consultabili successivamente. Questo dispositivo usa un'analisi acustica per misurare e monitorare varie caratteristiche dell'inspirazione, come il flusso inspiratorio, il volume inalato, il picco inspiratorio, e confermare la distribuzione del farmaco. Questo strumento fornisce un feedback immediato al paziente o al personale sanitario e permette ai medici di visionare e gestire la tecnica inalatoria nel tempo.

### Limiti e bisogni della ricerca

Tra i fornitori, gli sponsor e le case farmaceutiche c'è una crescente attenzione nei confronti della corretta tecnica inalatoria, dell'uso dei distanziatori, e della fornitura di training e di revisioni nei setting clinici e di comunità, inclusi quelli online. Le tecnologie che migliorano la tecnica inalatoria dovrebbero contribuire all'efficacia complessiva delle terapie, ad un maggiore controllo dell'asma, e a una misu-



**Fig. 3.** Inhaleright leds.

rabile riduzione del rischio correlato alla morbilità dell'asma. Così come i dispositivi e le terapie diventano più intelligenti, anche l'abilità di monitorare ed assicurare una tecnica inalatoria ottimale migliorerà ulteriormente l'efficacia delle terapie e il raggiungimento del controllo dell'asma.

## Conclusioni

Stanno emergendo una serie di tecnologie e di strumenti promettenti che puntano alla risoluzione di alcuni ostacoli interdisciplinari di vecchia data che rendono difficile la gestione dell'asma. Questi dispositivi e servizi sono progettati sempre meglio e sono integrati in maniera intelligente nella vita quotidiana dei pazienti e nella routine clinica degli operatori sanitari. I migliori affrontano le difficili sfide poste dall'asma grazie a una serie di caratteristiche tecnologiche, di studi sull'usabilità e di analisi qualitative, e forniscono nuove, valutabili e incoraggianti prospettive sulla gestione e sul controllo dell'asma. Molti altri ostacoli della gestione dell'asma possono essere affrontati con gli stessi approcci. Ad esempio, il fatto che i pazienti non facciano riferimento a cliniche che si occupano specificamente di patologie polmonari è un problema comune che sfocia nella mancanza di opportunità di riesaminare il controllo dell'asma ottenuto dal paziente<sup>37 38</sup>. I benefici dell'ultima ondata di innovazioni si potranno apprezzare quando le nuove tecnologie saranno integrate in piattaforme che considereranno la gestione dell'asma in modo olistico e che permetteranno ai pazienti di fare tutto ciò che possono riducendo significativamente il carico di tempo ed energia richiesto loro.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD, 2006.
- <sup>2</sup> National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD, 2007.
- <sup>3</sup> Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The*

- Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
- 4 Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. *Overall asthma control: the relationship between current control and future risk*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8, 608.e1-608.e6.
  - 5 Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. *A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 231.e1-4.
  - 6 Cleland J, Caldow J, Ryan D. *A qualitative study of the attitudes of patients and staff to the use of mobile phone technology for recording and gathering asthma data*. *J Telemed Telecare* 2007;13:85-9.
  - 7 Holtz B, Whitten P. *Managing asthma with mobile phones: a feasibility study*. *Telemed J E Health* 2009;15:907-9.
  - 8 Lee, HR, Yoo, SK, Jung, SM, et al. *A Web-based mobile asthma management system*. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1):56-9.
  - 9 Liu WT, Huang CD, Wang CH, et al. *Cell phone-based interactive self-care system improves asthma control*. *Eur Respir J* 2010 Jun 18 [Epub ahead of print].
  - 10 Pinnock H, Slack R, Pagliari C, et al. *Professional and patient attitudes to using mobile phone technology to monitor asthma: questionnaire survey*. *Prim Care Respir J* 2006;15:237-45.
  - 11 Pinnock H, Slack R, Pagliari C, et al. *Understanding the potential role of mobile phone-based monitoring on asthma self-management: qualitative study*. *Clin Exp Allergy* 2007;37:794-802.
  - 12 Ryan D, Cobern W, Wheeler J, et al. *Mobile phone technology in the management of asthma*. *J Telemed Telecare* 2005;11(Suppl 1):43-6.
  - 13 Prabhakaran L, Chee WY, Chua KC, et al. *The use of text messaging to improve asthma control: a pilot study using the mobile phone short messaging service (SMS)*. *J Telemed Telecare* 2010;16:286-90.
  - 14 Ryan D, Pinnock H, Lee AJ, et al. *The CYMPLA trial. Mobile phone-based structured intervention to achieve asthma control in patients with uncontrolled persistent asthma: a pragmatic randomised controlled trial*. *Prim Care Respir J* 2009;18:343-5.
  - 15 Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
  - 16 Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. *Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2008;372:1065-72.
  - 17 Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. *Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice*. *Eur Respir J* 2008;31:320-5.
  - 18 Van Sickle D, Magzamen S, Truelove S. *Online Feedback About Remotely Monitored Inhaled Bronchodilators Improves Composite Measures of Asthma Control*. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A3127.
  - 19 van der Meer V, van Stel HF, Bakker MJ, et al. *Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the SMASHING study*. *Respir Res* 2010;11:74.
  - 20 Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, et al. *Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique*. *Patient Educ Couns* 2008;72:26-33.
  - 21 Chopra N, Oprescu N, Fask A, et al. *Does introduction of new "easy to use" inhalational devices improve medical personnel's knowledge of their proper use?* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:395-400.
  - 22 Giraud V, Roche N. *Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability*. *Eur Respir J* 2002;19:246-51.
  - 23 McFadden ERJ. *Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:278-83.
  - 24 Fink JB. *Inhalers in asthma management: is demonstration the key to compliance?* *Respir Care* 2005;50:598-600.
  - 25 Roberts RJ, Robinson JD, Doering PL, et al. *A comparison of various types of patient instruction in the proper administration of metered inhalers*. *Drug Intell Clin Pharm* 1982;16:53-5, 59.
  - 26 Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, et al. *Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:439-46.
  - 27 Self TH, Brooks JB, Lieberman P, et al. *The value of demonstration and role of the pharmacist in teaching the correct use of pressurized bronchodilators*. *Can Med Assoc J* 1983;128:129-31.
  - 28 Nimmo CJ, Chen DN, Martinusen SM, et al. *Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices*. *Ann Pharmacother* 1993;27:922-7.
  - 29 Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, et al. *Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1537-8.

- 30 O'Bey KA, Jim LK, Gee JP, et al. *An education program that improves the psychomotor skills needed for metaproterenol inhaler use.* Drug Intell Clin Pharm 1982;16:945-8.
- 31 Skaer TL, Wilson CB, Sclar DA, et al. *Metered-dose inhaler technique and quality of life with airways disease: assessing the value of the Vitalograph in educational intervention.* J Int Med Res 1996;24:369-75.
- 32 Hanania NA, Wittman R, Kesten S, et al. *Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers.* Chest 1994;105:111-6.
- 33 Interiano B, Guntupalli KK. *Metered-dose inhalers. Do health care providers know what to teach?* Arch Intern Med 1993;153:81-5.
- 34 Cain WT, Cable G, Oppenheimer JJ. *The ability of the community pharmacist to learn the proper actuation techniques of inhaler devices.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:918-20.
- 35 Kesten S, Zive K, Chapman KR. *Pharmacist knowledge and ability to use inhaled medication delivery systems.* Chest 1993;104:1737-42.
- 36 Mickle TR, Self TH, Farr GE, et al. *Evaluation of pharmacists' practice in patient education when dispensing a metered-dose inhaler.* DICP 1990;24:927-30.
- 37 Yoon EY, Davis MM, Van Cleave J, et al. *Factors associated with non-attendance at pediatric subspecialty asthma clinics.* J Asthma 2005;42:555-9.
- 38 Goldbart AD, Dreiherr J, Vardy DA, et al. *Nonattendance in pediatric pulmonary clinics: an ambulatory survey.* BMC Pulm Med 2009;9:12.



Trovato in Egitto nel 1870, questo papiro, detto Papiro di Georg Ebers, è il più voluminoso e antico trattato di medicina a noi pervenuto. Datato tra il XVI ed il XIV secolo a.c., contiene prescrizioni mediche scritte in geroglifico per oltre settecento rimedi ed è lungo 20 metri. Questa pagina, che dà indicazioni su cosa fare in caso di asma, suggerisce di preparare una mistura di erbe da scaldare e di respirarne i vapori. Da National Library of Medicine ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)).

# Impiego del latte di asina nel bambino con allergia alle proteine del latte vaccino: nuovi contributi

Iride Dello Iacono, Maria Giovanna Limongelli



Parole chiave: allergia alle proteine del latte vaccino, latte di asina

## Abstract

Le Autrici esaminano gli ultimi dati della letteratura relativi all'impiego del Latte di Asina quale sostituto del Latte Vaccino in pazienti affetti da Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) sia IgE, che non IgE-mediata.

Vengono riportati, in particolare, gli studi volti a dimostrare la tollerabilità e l'adeguatezza nutrizionale di questo latte.

La revisione critica, tuttavia, non consente di trarre conclusioni circa la sicurezza dell'impiego di tale alimento nella pratica quotidiana, poiché nessuno degli studi finora pubblicati può essere ritenuto sufficientemente robusto dal punto di vista metodologico. Pertanto, in attesa di dati di maggiore sicurezza, il Latte di Asina va riservato a situazioni peculiari di APLV, che facciano sempre seguito ad una corretta esecuzione di Test di Provocazione Orale (TPO) in ambiente protetto, in considerazione della possibile cross-reattività.

Nel numero 5 di ottobre 2007 della RIAP<sup>1</sup> è stata pubblicata la Revisione della letteratura riguardante l'impiego del latte di asina (LA) nel bambino con APLV. Al 30 ottobre 2007, data di chiusura della ricerca, avevamo a disposizione due studi di un gruppo siciliano e che in parte si riferivano alla stessa popolazione<sup>2,3</sup> ed un terzo proveniente dall'altro estremo della Penisola, il Piemonte<sup>4</sup>. I tre studi venivano esaminati ed a questa pubblicazione si rimandano i lettori. Dopo il 30 ottobre 2007 sono comparsi su *Pediatric Allergy and Immunology* tre ulteriori contributi sul tema ed un quarto, pubblicato nel marzo 2009, su *Italian Journal of Pediatrics*.

Esaminiamoli:

**Alessandri C, Mari A. Efficacy of donkey's milk in treating cow's milk allergic children: major concerns. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(7):625-6.**

**Monti G, Bertino E, Muratore Cristina M, et al. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(1):90-1.**

Il primo è una lettera inviata da Claudia Alessandri ed Adriano Mari all'Editore, per evidenziare il loro punto di vista, divergente, su alcuni aspetti dell'articolo di

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale "Fatebenefratelli", Benevento

iridedello@hotmail.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Monti et al.<sup>4</sup>, riguardante l'impiego del LA nel trattamento di bambini con APLV, altamente problematici, ed il secondo rappresenta la risposta da parte degli Autori dello studio in questione.

Sinteticamente, ricordiamo che si tratta di uno studio prospettico, non randomizzato, non controllato, il cui obiettivo principale era quello di valutare la tolleranza in vivo ed in vitro, la palatabilità e l'adeguatezza nutrizionale del LA, in una popolazione di bambini con APLV, particolarmente impegnativi, poiché tutti affetti da allergie alimentari multiple, nei quali non era stato possibile usare nessun altro sostituto del LV.

Il LA fu tollerato da tutti e 13 i bambini con APLV non IgE mediata e dal 78,8% (26/33) dei bambini con APLV IgE-mediata; tuttavia, solo 1 dei 5 bambini con precedente anafilassi da APLV tollerò il LA al challenge; gli altri quattro presentarono tutti positività già al challenge labiale che, in due casi, fu seguito da un inizio di reazione sistemica.

L'immunoblotting, eseguito con il siero di 23/46 bambini, mostrò un debole legame delle IgEs per LV verso le proteine del LA, ma ciò non era correlato al risultato positivo del challenge con LA.

La lettera di Alessandri e Mari affronta, in particolare, il tema della sicurezza del LA nel trattamento dietetico di bambini con APLV IgE-mediata. Essi ritengono che, poiché il LA, allo stato attuale, non viene ancora utilizzato nell'alimentazione dei bambini, il suo impiego in pazienti con APLV IgE-mediata, dovrebbe soddisfare i criteri proposti da FAO e WHO nel loro algoritmo<sup>5</sup>, volto a valutare la possibile introduzione di nuove proteine nell'alimentazione umana. Tali criteri suggeriscono di: 1) comparare le proteine allergeniche del LA con quelle del LV (in tal modo è possibile evidenziare un'alta omologia di sequenza per la alfa-lattalbumina e due isoforme di Beta-lattoglobulina); 2) mettere a confronto i sieri di soggetti con APLV con le proteine del LA, per escludere una IgE cross-reattività; 3) solo nel caso in cui i risultati suggeriscano che le proteine del LA non si legano alle IgE dei pazienti con APLV, il prodotto potrebbe essere definito come "efficace e sicuro" nel trattamento di bambini con APLV, altamente problematici.

In realtà, Monti et al., nel loro lavoro, hanno evidenziato, con immunoblotting, una debole cross-reattività verso le proteine del LA, ma non hanno riscontrato una correlazione con un risultato positivo al challenge. Poiché l'immunoblotting rivela solo epitopi lineari, gli Autori, nel loro studio, ipotizzano che la cross-reattività manifestata in vivo tra LV e LA, possa essere

legata, invece, ad epitopi conformazionali, comuni nei due tipi di latte, ma ritengono necessario che tale aspetto sia valutato in ulteriori ricerche.

Alessandri e Mari ribadiscono, tuttavia, che, se 4/5 bambini con pregressa anafilassi da LV (80%), inclusi nello studio, hanno reagito al challenge con LA, ciò dimostra che le IgE di questi 4 bambini erano in grado di riconoscere, in vivo, epitopi presenti sia nel LV che nel LA e, pertanto, raccomandano di impiegare gli strumenti di risk management proposti da FAO e WHO, prima di utilizzare un nuovo alimento nel trattamento dietetico di un bambino allergico.

Monti et al. rispondono, punto per punto, ai quesiti sollevati da Alessandri e Mari ed in particolare sostengono che l'algoritmo da loro citato si riferisce solo e specificamente alle proteine derivate da alimenti geneticamente modificati (e non è il caso del LA) e sarebbe veramente difficile applicarlo a tutta la serie completa di proteine contenute nel latte, su buona parte delle quali mancano, allo stato attuale, le conoscenze.

È pur vero che, nell'articolo, viene chiaramente affermato che il LA non ha raggiunto il 90% di tollerabilità, valore richiesto per definire ipoallergenica una formula per il trattamento di bambini con APLV e, proprio per questo motivo, gli Autori concludono che il loro studio, pur dimostrando che il LA può essere una valida soluzione alimentare, in una popolazione selezionata di bambini con APLV, la sua prescrizione, comunque, deve essere sempre affidata ad uno specialista, in modo che possa essere evitato ogni genere di rischio.

*Concordo sulla possibilità, espressa da Monti et al., che le cross-reattività possano essere solamente sierologiche; che esse abbiano rilevanza clinica va sempre, preventivamente, dimostrato, mediante test di provocazione orale (TPO).*

**Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, et al. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(7):594-8.**

Si tratta di uno studio crossover, randomizzato e controllato, in singolo cieco, il cui obiettivo principale è quello di comparare la tollerabilità del LA e del latte di capra (LC) in bambini affetti da dermatite atopica (DA), con diagnosi di APLV.

Sono stati arruolati 28 bambini di entrambi i sessi, di età compresa tra 6 mesi e 3 anni, tutti prick by prick positivi al LV, (25 anche con IgEs positive), DA attiva, con Scorad Index (SI) > 20 e double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) positivo con LV.

Gli Autori chiariscono che i challenges con LV, eseguiti per confermare la diagnosi di APLV, furono considerati positivi qualora, entro 4 ore dalla somministrazione dell'alimento, fosse comparso un solo sintomo o una combinazione di più dei seguenti sintomi: orticaria, angioedema, asma, vomito, diarrea, dolori addominali, esacerbazione della DA o anafilassi.

*Non tutti i sintomi evocati al challenge, come è ben evidente, sono sintomi immediati e, quindi, oggettivamente obiettivabili; al contrario, alcuni di essi, tra cui la recrudescenza di una DA, sono sintomi ritardati, certamente difficilmente valutabili dopo sole 4 ore di osservazione.*

8 bambini avevano skin prick test (SPT) positivo per LC, pur non avendolo mai assunto prima e 5 mostravano anche positività delle IgEs per LC. Nessun bambino aveva SPT positivo per LA.

Dopo la conferma della diagnosi di APLV i bambini erano randomizzati, attraverso una lista generata dal computer, a ricevere LC o LA per 6 mesi e, nei tre mesi successivi, passavano all'altro trattamento dietetico.

*Meraviglia che un bambino con prick positività al LC possa essere assegnato al trattamento con tale alimento senza eseguire prima un TPO, rischiando la comparsa di manifestazioni anafilattiche anche gravi, evenienza possibile se si accetta che i bambini arruolati nello studio erano realmente allergici al latte vaccino le cui proteine, come è ben noto e confermato da numerosi studi, cross-reagiscono con quelle del LC, sia in vivo che in vitro<sup>6-9</sup>.*

I due gruppi, generati dalla randomizzazione, erano ben bilanciati per le caratteristiche di maggiore interesse, come si evince dalla Tabella I.

La tempistica fu scelta allo scopo di evitare il periodo estivo, quando la DA migliora spontaneamente. Ci si regolava come dalla Figura 1.

*Il crossover è un compromesso degli studi randomizzati, che non ha certamente il valore dello studio a gruppi paralleli. In uno studio crossover deve essere previsto un periodo di wash out, necessario per eliminare gli effetti "di trascinamento" del primo trattamento.*

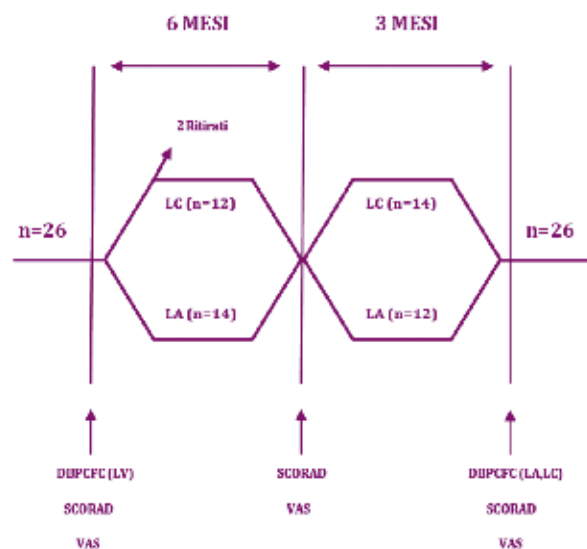
*In questo studio il wash out manca e, sebbene gli Autori chiariscono che la tempistica adottata fu scelta allo scopo di evitare il periodo estivo, la giustificazione non è sufficiente ad eliminare l'inconveniente. La DA, infatti, è una patologia che non si risolve bruscamente, da un giorno all'altro e, pertanto, il beneficio (eventuale) procurato dall'assunzione di LA, avrebbe potuto trascinarsi nel periodo che prevedeva l'assunzione di LC e viceversa.*

**Tab. I.** Caratteristiche basali dei bambini (da Vita et al., 2007<sup>10</sup>, mod.).

	Totale	LA	LC
Casi (n)	28	14	14
Età (media)	2,5	2,7	2,5
Età (range)	0,6-3,8	0,8-3,8	0,6-3,7
Sesso (M/F)	15/13	8/6	6/8
SCORAD medio (range)	45 (21-66)	44 (23-65)	47 (21-66)
Asma concomitante	7	4	3
Asma concomitante + rinite	2	1	1
CAP-RAST positivo per LV	25	13	12
STP positivo per LA	0	0	0
STP positivo per LC	8	3	5
CAP-RAST positivo per LC	5	2	3
IgEs per LV (media in KUA/l)	6,25 ± 3,50	6,14 ± 2,80	6,25 ± 3,57

*Inoltre, i due periodi di trattamento sono alquanto sbilanciati e mi chiedo come mai ogni periodo non abbia avuto la durata di 4,5 mesi.*

*È pur vero, però, che, analizzando i risultati, la differenza tra i due trattamenti è molto marcata, il che mi*



**Fig. 1.** Disegno dello studio (da Vita et al., 2007<sup>10</sup>, mod.).

nimizza l'assenza del wash out, sembrando escludere un effetto di trascinamento.

All'inizio ed alla fine di ogni trattamento in corso veniva valutato lo SI, mentre ai genitori veniva chiesto di riportare la severità dei sintomi cutanei su una Visual Analog Scale (VAS), con un punteggio che andava da 0 (assenza di ogni sintomo) a 10 (sintomi molto severi).

Alla fine dello studio veniva eseguito anche un DBPCFC con i due differenti lattici (LC e LA) (*perché mai solo alla fine del trattamento?*).

I DBPCFCs mostrarono positività in 23/26 pazienti per LC (anche se con sintomi di media entità, quali accentuazione della DA e/o orticaria) e tale risultato conferma, ancora una volta, i dati della letteratura riguardanti la cross-reattività con gli antigeni proteici del LV. 1 solo bambino/26 mostrò DBPCFC positivo per LA, benché senza sintomi respiratori o reazione sistemica.

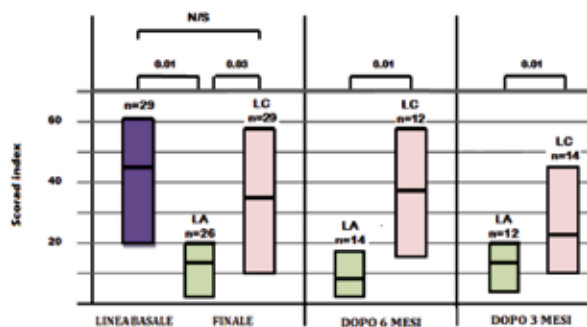
*Ritorna legittimo il dubbio se, i bambini arruolati da Vita et al., avessero realmente una APLV IgE mediata, in considerazione dell'assenza, soprattutto nel gruppo di bambini assegnati al LC, di sintomi rilevanti, durante tutta la durata dello studio.*

Dei 28 bambini arruolati, 26, pari al 92,8%, arrivarono al termine dello studio e furono inclusi nell'analisi finale dei dati. Due bambini soltanto (7,14%), appartenenti al gruppo trattato inizialmente con LC, uscirono dallo studio immediatamente dopo la randomizzazione e non entrarono nell'analisi finale.

Gli Autori ci dicono anche perché: uno, per motivi familiari e l'altro, per aver presentato reazioni sistemiche, quali difficoltà respiratoria, starnuti ed orticaria generalizzata.

La valutazione dello SI alla fine di ogni singola fase dello studio e la valutazione cumulativa, mostrarono un significativo decremento, dopo aver usato LA, mentre con il LC il cambiamento rispetto alla linea basale non era significativo.

L'analisi dei risultati, come si evince dalla Figura 2, dimostrò che vi era un significativo decremento dello SI, dopo aver usato LA, con una  $p = 0,001$  dopo i 6 mesi di intervento. In particolare, lo SI dei pazienti in trattamento con LA, decrebbe, dopo sei mesi, da un valore medio di 48 basale, ad un valore medio di 8, dato molto significativo. Lo SI del gruppo con LC, al contrario, mostrò un incremento del valore medio (peraltro, non significativo). La differenza intergruppo era, in tale fase, significativa, con  $p = 0,002$ .



**Fig. 2.** Scord Index alla linea basale, dopo aver completato il crossover e dopo ogni singola parte del crossover (da Vita et al., 2007<sup>10</sup> mod.).

Dopo l'incrocio, i bambini con LA, precedentemente sottoposti a LC, ridussero lo SI in maniera significativa ( $p < 0,003$ ), mentre i bambini con LC, precedentemente sottoposti a LA, aumentarono il loro SI, questa volta in maniera significativa ( $p < 0,003$ ).

La differenza intergruppo era  $p < 0,03$ .

Gli Autori ribadiscono che il coordinatore dello studio, il quale aveva anche in carico la valutazione clinica dei pazienti, era cieco rispetto al trattamento.

*Il singolo cieco, che raramente viene adottato negli studi pubblicati, non garantisce con certezza che, in un qualche modo, la notizia che il bambino stesse assumendo LC o LA in quel momento, non sia trapelata fino all'investigatore e, pertanto, forse lo studio di Vita et al. dovrebbe essere considerato come uno studio in aperto. Lo SI, inoltre, pur essendo uno strumento validato per la DA, è pur sempre soggettivo e, se ci viene il dubbio della cecità dell'esaminatore, certamente non può avere la stessa efficacia di altri outcomes, come, ad esempio, il consumo in grammi di cortisone topico.*

*Se si vuole utilizzare lo SI o la VAS, nella valutazione dell'efficacia del trattamento, allora si dovrebbe pretendere la doppia cecità.*

*È pur vero che gli Autori giustificano la mancanza della doppia cecità in considerazione della impossibilità di eseguire uno studio completamente cieco sui lattici, per ragioni pratiche, facilmente intuibili e per il gusto differente che rende gli alimenti riconoscibili.*

*Lo studio, pur non essendo il primo che documenta che il latte equino può essere un sostituto del LV in bambini con APLV, rappresenta, certamente, la prima dimostrazione che il LA è meglio tollerato del latte di capra, ancora largamente usato.*

Il LA, infatti, è stato tollerato nell'88% dei bambini definiti affetti da APLV, producendo un significativo miglioramento della DA, mentre, al contrario, tutti i bambini che avevano ricevuto LC, hanno mostrato sintomi invariati o peggiorati.

Occorre, tuttavia, ribadire, ancora una volta, che, se il miglioramento/peggioramento di una DA rappresenta l'outcome da prendere in considerazione e da valutare con lo strumento dello SI, trattandosi di una manifestazione ritardata di APLV, la doppia cecità costituiva un elemento imprescindibile per la validazione dello studio.

Alla domanda se i risultati dello studio mi saranno di aiuto nella cura dei miei pazienti, posso rispondere che è possibile incontrare nella pratica clinica quotidiana bambini come quelli arruolati nello studio, ossia affetti da DA, in cui vi sia dimostrata la presenza di IgEs nei confronti del LV e che, ad un successivo DBPCFC, positivo per tale alimento, abbiano una conferma della diagnosi.

I risultati dello studio confermano, se mai la letteratura fino a questo punto prodotta non fosse stata esaustiva, che il LC nell'alimentazione di bambini con APLV, è assolutamente da proscrivere, sebbene tale alimento sia facilmente reperibile.

La DA dei bambini sottoposti al trattamento dietetico con LA sembra essere migliorata nella totalità di essi, sebbene, da un lato il campione sia di piccole dimensioni e dall'altro, l'indagine tende a valutare un sintomo difficilmente obiettivabile nella sua entità.

In futuro potrei abbracciare tale scelta, in casi eccezionali (es. bambini che non tollerano l'idrolisato e che rifiutano la formula a base di aminoacidi), ma solo se i dati sulla sicurezza fossero ulteriormente supportati, il che implica la pubblicazione di uno studio dal disegno perfetto, in una popolazione di bambini con APLV IgE mediata, accertata clinicamente.

**Tesse R, Paglialunga C, Braccio S, et al. Adequacy and tolerance to ass's milk in an Italian cohort of children with cow's milk allergy. Ital J Pediatr 2009;35:19.**

Gli Autori hanno arruolato 30 bambini con storia clinica sospetta di APLV, dell'età media di 4,5 anni (range 6 m -1 a), condotti, consecutivamente, presso il Dipartimento Universitario di Allergo-Immunologia Pediatrica di Bari.

A tutti venivano eseguiti SPT con LV, LA ed IgEs per alfa-lattalbumina, beta-lattoglobulina, caseina e LA; seguiva DBPCFC. In 28/30 bambini fu confermata la diagnosi di APLV ed essi effettuavano TPO con LA, in aperto; qualora non avessero presentato alcuna

reazione, questo latte veniva inserito nella dieta del bambino, la quale era appropriatamente bilanciata a seconda dell'età. Il disegno dello studio includeva il follow-up nella forma di check-up clinico e valutazione auxologica al T0 e dopo 4-6 mesi (T1) dall'inizio dello studio. Parametri biochimici e metabolici (ferro, calcio, proteine, colesterolo, trigliceridi, glicemia, acido folico, ecc.) erano eseguiti in ogni periodo di osservazione. Sangue occulto fecale si ricercava all'inizio ed alla fine dello studio.

2/28 dei bambini arruolati mostravano SPT positivo per LA ed IgEs positive. I genitori di uno dei due rifiutarono di sottoporre il piccolo al challenge con tale alimento e lo ritirarono dallo studio.

2/28 dei bambini arruolati ebbero reazioni sistemiche al DBPCFC con LV ed i genitori rifiutarono di proseguire lo studio.

Pertanto, 25/28 bambini effettuarono TPO con LA. Di questi, 24 lo tollerarono, 22 con APLV IgE-mediata e 2 con APLV non IgE-mediata. Il paziente con APLV IgE-mediata e SPT ed IgEs positivi per LA, manifestò, al TPO, una reazione sistemica.

I parametri auxologici migliorarono in tutti i bambini al T1.

Si tratta di uno studio prospettico, ancora una volta, tuttavia, non randomizzato e non controllato.

Dei 28/30 bambini in cui la diagnosi di APLV fu confermata, 3/30 (10%), uscirono subito dallo studio; di questi 2 costituivano la popolazione più grave, ossia gli anafilattici e, non essendo stati sottoposti al TPO con LA, non sappiamo se avrebbero potuto tollerarlo (peraltro erano SPT ed IgEs negativi per LA).

Dei 2 pazienti con SPT ed IgEs positive per LA, uno non fu sottoposto a TPO ed il secondo presentò reazioni sistemiche, confermando i dati di non sicurezza a causa della possibile cross-reattività tra i due lattini.

Lo studio, pertanto, dimostra, come gli Autori stessi concludono, che il LA può essere un valido sostituto in bambini affetti da APLV, sia IgE che non IgE-mediata, purché non anafilattici e non sensibilizzati verso le proteine del LA.

Conferma, inoltre, la palatabilità e l'adeguatezza nutrizionale in bambini più grandi, che seguono una dieta varia, non esclusivamente latte.

---

## Conclusioni

Sommando i 50 bambini di questi due studi ai 63 precedentemente pubblicati, raggiungiamo un numero di



soli 113 bambini dichiarati affetti da APLV e sottoposti a terapia dietetica con LA.

Il campione numerico risulta ancora troppo esiguo per trarre conclusioni definitive, sia per quanto attiene alla tollerabilità, che all'adeguatezza nutrizionale di tale alimento ed inoltre, nessuno degli studi finora pubblicati, si può definire robusto dal punto di vista metodologico.

È auspicabile che l'efficacia e la tollerabilità del LA venga valutata attraverso uno studio prospettico, randomizzato e controllato, in doppio cieco, su una coorte di bambini più numerosa, ma, soprattutto, con diagnosi certa di APLV, sia IgE che non IgE-mediata, che consenta di stabilire definitivamente se questo alimento possa essere adottato con sufficiente sicurezza nella pratica clinica quotidiana.

In attesa di tali conferme, riteniamo che il LA non possa essere considerato un adeguato sostituto del LV in bambini con APLV.

### Acronimi

APLV= Allergia alle Proteine del Latte Vaccino
LC: Latte di capra
LA: Latte di asina
LV: Latte vaccino
DA: Dermatite Atopica
DBPCFC: Double blind placebo-controlled food challenge
SI: Scorad Index
SPT: Skin Prick Test
TPO: Test di Provocazione Orale
VAS: Visual Analog Scale

### Bibliografia

- 1 Dello Iacono I. *Impiego del latte di asina nel bambino con allergia alle proteine del latte vaccino*. RIAP 2007;22(5):17-24.
- 2 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. *Use of ass' milk in multiple food allergy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:177-81.
- 3 Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. *Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infant: clinical characteristics and dietary treatment*. Clin Exp All 2000;30:1597-603.
- 4 Monti G, Bertino E, Muratore MC, et al. *Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:258-64.
- 5 Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization. *Evaluation of Allergenicity of Genetical Modified Foods Derived from Biotechnology*. Rome, Italy: FAO/WHO expert Consultation, 2001.
- 6 Infante PD, Tormo CR, Conde ZM. *Use of goat's milk in patient with cow's milk allergy*. Ann Pediatr (Barc) 2003;59:138-42.
- 7 Pessler F, Nejat M. *Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:183-5.
- 8 Biggart T. *Goat milk for the allergic child*. Paediatr-Today (UK) 1996;4:37-9.
- 9 Bellini-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. *Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-4.
- 10 Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, et al. *Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:594-8.

# Uno spray nasale ... negli occhi!

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Giovanni Simeone<sup>1</sup>, Sergio Arrigoni<sup>2</sup>, Giuseppe Pingitore<sup>3</sup> (coordinatore),  
Gabriele Di Lorenzo<sup>4</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>5</sup>, Neri Pucci<sup>6</sup>, Anna Maria Zicari<sup>7</sup>



Parole chiave: Rinite allergica, congiuntivite, steroidi intranasali

*"If monotherapy with an intranasal corticosteroid can alleviate both nasal and ocular symptoms of allergic rhinitis, treatment may be simplified and costs may be reduced" (D.I. Bernstein et al. Clin Exp Allergy 2004;34:952-7)*

## Abstract

Quasi il 40% dei pazienti affetti da rinite allergica riferisce sintomi oculari, caratterizzati soprattutto da prurito e bruciore. La terapia della co-morbidità oculare prevede, ove possibile, l'allontanamento dell'allergene e vari presidi farmacologici. Questi sono rappresentati dagli antistaminici oculari, dagli antistaminici orali, dall'uso di cromoni nella fase di prevenzione e dagli steroidi topici. Una serie di lavori, citati nelle varie LG internazionali sulla Rinite allergica enfatizzano il possibile ruolo degli steroidi intranasali sul miglioramento dei sintomi oculari. Tra i meccanismi di azione ipotizzati vi sarebbe una riduzione dell'infiammazione del condotto naso-lacrimale, un effetto diretto dello steroide sulla congiuntiva oculare, un'eventuale azione sistemica soprattutto da parte degli steroidi caratterizzati da elevata biodisponibilità. Sono però necessari ulteriori studi metodologicamente più robusti per verificare questa opportunità terapeutica.

## Scenario clinico

Clelia e Luca sono due compagni di classe, frequentano la seconda media. Hanno entrambi una rinocongiuntivite allergica di grado moderata-lieve che si manifesta soprattutto nel periodo primaverile con prick test positivi per olivo. Entrambi assumono steroide nasale e antistaminico per controllare i sintomi della loro congiuntivite, a dire la verità, abbastanza lieve. Luca è un mio paziente e ieri pomeriggio è venuto a trovarmi in studio con la sua famiglia... Clelia

gli ha riferito che un allergologo da loro consultato, quest'anno le farà assumere solo lo spray nasale di steroide, rassicurandola che anche la sintomatologia della sua congiuntivite ne trarrà beneficio.

Mi chiede perché anche lui non può seguire l'esempio di Clelia. Sono un po' perplesso, sinceramente non conosco molto bene questa novità terapeutica. Prometto loro di documentarmi meglio in merito e fisso un appuntamento tra una settimana.

Spray nasale ... per gli occhi ... mah!

<sup>1</sup> Pediatra di Famiglia, Mesagne (BR); <sup>2</sup> Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Melloni, Milano;

<sup>3</sup> Allergologia, Ospedale G.B.Grassi, Roma; <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo;

<sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria - IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; <sup>6</sup> Unità di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; <sup>7</sup> Dipartimento di Allergologia e Immunologia, Sapienza Università di Roma

---

## Background

Secondo un'analisi effettuata dal *National Health and Nutrition Examination Survey III*<sup>1</sup> più del 40% della popolazione USA con rinite allergica riferisce anche sintomi oculari, soprattutto prurito e lacrimazione, indipendentemente dalla loro età e dalla località in cui vivono. Inoltre un'indagine retrospettiva effettuata in Danimarca su bambini di età compresa tra i 5 ed i 15 anni affetti da rinite allergica riporta che il 97% di essi presenta anche congiuntivite<sup>2</sup>. Appare evidente come il "burden" di questi sintomi abbia importanti ripercussioni sulla qualità di vita sociale (QoL), sul rendimento scolastico e sulla capacità lavorativa.

Il medico ed il pediatra di famiglia sono spesso il primo punto di contatto con il paziente affetto da rinocongiuntivite allergica. I sintomi oculari sono caratterizzati da una fase precoce ed una tardiva, in seguito all'esposizione ai diversi allergeni. Le varie opzioni terapeutiche comprendono anche misure non farmacologiche, come l'evitamento dell'allergene, l'uso di lacrime artificiali e degli impacchi freddi che spesso, però, non permettono un adeguato controllo dei sintomi. La terapia farmacologica topica si avvale di antistaminici topici o per via orale, stabilizzatori di mast-cell nella fase di prevenzione, steroidi oculari topici. Vi sono però delle evidenze crescenti secondo le quali alcuni tipi di steroidi nasali possano essere efficaci anche nel ridurre i sintomi oculari della rinocongiuntivite allergica. Se una monoterapia con steroidi nasali fosse in grado di alleviare per davvero sia i sintomi nasali che quelli oculari della rinite allergica allora la gestione, per il paziente, per la famiglia e per il medico, sarebbe più semplice ed i costi potrebbero essere ridotti. Ma è proprio così?

---

## Strategia di ricerca

Proviamo a partire dalle LG sulla Rinite Allergica pubblicate nel 2008 per vedere se riusciamo a trovare rapidamente una risposta a questo quesito. E nel 2008 sono state pubblicate ben 2 LG di una certa rilevanza sull'argomento:

1. l'update della LG ARIA in collaborazione con il WHO<sup>3</sup>;
2. le LG della *British Society of Allergy and Clinical Immunology*<sup>4</sup>;

e inoltre un *Updated Practice Parameters* sulla diagnosi della rinite allergica da parte dell'AAAAI e dell'ACAAI<sup>5</sup>.

Qualcosa troveremo di sicuro!

**LG ARIA:** a pagina 59, tavola 199, dove vengono descritti gli effetti farmacologici degli steroidi inalatori si afferma "*these medications are effective in improvements of symptoms of allergic rhinitis as well as ocular symptoms*" a sostegno di questa seconda affermazione vengono riportate 2 voci bibliografiche, una quella di Bernstein la esaminiamo più in là.

**LG BSACI:** l'argomento non viene enfatizzato ma nella bibliografia ritroviamo le due metanalisi già citate.

**The diagnosis and management of rhinitis. An updated practice parameter:** riguardo agli steroidi nasali si afferma che "*may also benefit ocular allergy symptoms associated with allergic rhinitis (see Summary Statement 19). In systematic reviews of randomized controlled studies, intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines and intranasal corticosteroids compared with intranasal antihistamines were not significantly different in relieving eye symptoms*".

Nella bibliografia a sostegno ben 2 metanalisi:

1. Yanez A, Rodrigo GJ. *Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:479-84.
2. Quella più datata di Weiner che ritroveremo citata un po' in tutti i lavori sull'argomento – Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. *Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials*. BMJ 1998;317:1624-9 –, dove si afferma che "*intranasal steroids proved superior to antihistamines in controlling nasal symptoms and were equally effective compared to oral antihistamines in reducing allergic eye symptoms*".

Quindi qualcosa di concreto è realmente presente sull'argomento, però le due metanalisi prendono in esame gli studi pubblicati fino agli inizi del 2000. Pertanto, proviamo a cercare altri lavori comparati successivamente. Utilizzando PubMed e questa semplice stringa di ricerca *nasal steroids ocular* ricaviamo 134 voci; sei di queste sembrano importanti per la nostra ricerca.

Di questi sei lavori ben 4 sono analisi a posteriori o *post-hoc* cioè analisi statistiche non contemplate nel protocollo di ricerca ed effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati<sup>6-8</sup>, spesso a distanza di anni e talvolta col sostegno delle aziende farmaceutiche.

Due di essi sembrano però interessanti per la nostra ricerca e proviamo a sintetizzarne i risultati in una tabella<sup>9 10</sup>.

**Tab. I.** Studi primari.

Autori anno	Tipo studio	Popolazione arruolata	Intervento	Outcome principale	Risultati
Bernstein 2004	RCT, double-dummy, a gruppi paralleli multicentrico vs placebo; previsto un braccio con loratadina	471 pazienti dai 12 anni in su con storia di SAR (rinite allergica stagionale) da almeno 2 anni	I pazienti erano assegnati in maniera random (con rapporto 1:1:1) ad uno dei seguenti gruppi di trattamento, per un periodo di 28 giorni: gruppo placebo (placebo spray+ placebo capsule); gruppo LOR (loratadina 10 mg cp + placebo spray); gruppo FP acquoso spray nasale (fluticasone propionato spray 200 mcg + placebo capsule)	Valutare l'efficacia del FP nel ridurre i sintomi oculari nella SAR. La misura primaria di efficacia era la differenza tra il gruppo FP e quello placebo nel modificare, rispetto al basale, lo score TOSS (total ocular symptoms scores) *	Nel periodo di trattamento (28 gg) la variazione del TOSS era significativamente maggiore nel gruppo FP rispetto al gruppo placebo (28,8; $p < 0,001$ ) e al gruppo LOR (16,2; $p = 0,028$ ) Le variazioni medie complessive (SEM) del TOSS rispetto al basale furono: -59,9 per il gruppo placebo, -72,5 per il gruppo LOR e -88,7 per il gruppo FP
Baroody 2009	RCT in doppio cieco vs placebo, crossover	20 soggetti di età compresa tra i 18 ed i 35 anni con rinite allergica stagionale	Fluticasone furoato 2 puff per narice (110 µg/die) o placebo per 1 settimana; challenge per 3 giorni, washout per 10 giorni e crossover per 1 altra settimana; poi nuovo challenge	Valutazione sintomi nasali, oculari, secrezione nasale e conteggio eosinofili nasali	Il challenge nasale con antigene causava starnuti, riflesso naso-nasale e naso-oculare (controlaterale). Il trattamento con FFNS comportava una riduzione significativa degli starnuti ( $p < 0,0001$ ), dei riflessi ( $p < 0,009$ ) e della quantità di eosinofili nelle secrezioni nasali ( $p < 0,05$ )

\* TOSS: somma del punteggio sintomi oculari (prurito, lacrimazione, iperemia).

## Fisiopatologia

Il meccanismo che sottende i sintomi oculari nelle corso della rinite allergica rimane non completamente chiarito e ad eziologia multifattoriale. Ovviamente il contatto dell'allergene con la congiuntiva è quello primario, ma probabilmente altri meccanismi sono interessati. Tra questi vi è il cosiddetto riflesso naso-oculare <sup>10</sup>.

Un'altra spiegazione possibile è quella secondo la quale gli steroidi nasali ridurrebbero l'infiammazione del dotto naso-lacrimale, migliorandone il drenaggio e riducendo l'esposizione congiuntivale all'agente e ai mediatori infiammatori, ovvero il passaggio dello steroide stesso attraverso il dotto potrebbe esercitare un effetto diretto sulla congiuntiva oculare. È stato inoltre postulato un effetto sistemico degli steroidi nasali, ma le nuove molecole (fluticasone, mometasone) hanno una biodisponibilità sistemica, dopo la loro applicazione topica, inferiore allo 0,5%.

## Considerazioni generali sui lavori reperiti

Tranne lo studio di Bernstein, un RCT ben condotto con un braccio attivo che comprende oltre lo steroide nasale anche la loratadina per os e come outcome principale la variazione della media dei sintomi oculari (T.O.S.S.), la stragrande maggioranza degli studi reperiti non hanno una buona validità interna e quindi non sono trasferibili nella pratica clinica (validità esterna). Si tratta spesso di review non sistematiche, studi retrospettivi, analisi *post-hoc* di studi clinici che avevano altri outcomes principali.

Inoltre la popolazione arruolata è molto diversa da quella che si vede negli ambulatori, comprendendo soprattutto adulti. Diverso il setting, in quanto spesso si tratta di studi multicentrici condotti in cliniche universitarie; inoltre gli allergeni testati sono spesso differenti tra loro.

Molto evidente, inoltre, il coinvolgimento della Aziende produttrici di steroidi nasali, che talvolta includono loro rappresentanti nel gruppo di lavoro che ha scritto e pubblicato lo studio.

---

## Conclusioni e risoluzione dello scenario

### Ma quando torna Luca cosa gli racconto?

L'ipotesi patogenetica dell'efficacia degli steroidi sui sintomi oculari è stata sicuramente evidenziata anche se non è completamente ben compresa.

Sicuramente gli steroidi topici di nuova generazione con un bassissimo assorbimento sistemico hanno un loro razionale d'uso, però gli studi finora esaminati non sono esaustivi, per gli aspetti metodologici, per la popolazione arruolata, per la variabilità degli allergeni implicati nella rinite allergica. Tutti, inoltre, fanno ancora riferimento alla vecchia classificazione di rinite stagionale e rinite perenne. Ad eccezione dello studio di Bernstein si tratta di analisi *post-hoc* di precedenti studi nei quali i sintomi oculari non erano nemmeno compresi tra i criteri di arruolamento!

### Ma potrei identificare i bambini che rispondono al solo sterioide nasale da quelli ai quali devo aggiungere anche il collirio?

Sentiamo ancora Baroody su questo importante quesito: *"It is therefore reasonable to speculate that the presence of redness, in the context of allergic symptoms, may be a sign of direct antigen stimulation or another ocular disease such as keratoconjunctivitis, which can cause significant ocular discomfort and impaired vision if not properly treated. If redness serves as a useful marker to identify subjects whose ocular symptoms might not respond to intranasal steroids alone, then we suggest that patients with allergic rhinitis and eye symptoms without prominent redness should be initially treated with an intranasal steroid alone. This would be the most effective treatment to eliminate nasal inflammation and nasal symptoms and reduce ocular symptoms, a strategy that would reduce the overall health costs for allergic rhinitis"*.

Sicuramente un buon punto di partenza, ma lo studio di Baroody ha una numerosità campionaria molto piccola, andrebbe replicato, confermato.

Ci mancano sicuramente ancora molte informazioni, quindi sono necessari ulteriori studi metodologicamente corretti, con una popolazione più vicina a quella che incontriamo nei nostri ambulatori.

Ovviamente studi che potessero garantirci un'indipendenza sarebbero davvero "Benvenuti".

Quindi a Luca anche quest'anno prescriverò ancora il suo antistaminico orale... d'altro canto rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale con la nota.

La cosa che troviamo invece difficilmente comprensibi-

le è come mai gli steroidi topici, i farmaci che tutti gli RCT hanno decretato essere i più efficaci nella gestione della Rinite Allergica, siano invece a carico di Luca e della sua famiglia. Forse sarebbe utile un intervento più incisivo delle Società Scientifiche sulle scelte di politica sanitaria da parte degli Organi Istituzionali. "I tempi stanno cambiando..." recitava una canzone del grande Bob Dylan... speriamo che anche per Luca (e i pazienti con Rinite Allergica) possa essere davvero così.

---

## Bibliografia

- 1 Singh K, Bielory L. *Epidemiology of ocular allergy symptoms in regional parts of the United States in the adult population (1988-1994)*. Program and abstracts of the American College of Allergy, Asthma and Immunology 2006 Annual Meeting; Nov. 9-15, 2006; Philadelphia, Pa. Abstract 35.
- 2 Anolik R. *Intranasal Mometasone Furoate Alleviates the Ocular Symptoms Associated with Seasonal Allergic Rhinitis: Results of a Post Hoc Analysis*. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:323-30.
- 3 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update*. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
- 4 Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
- 5 Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. *The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-84.
- 6 Naclerio R, Baroody F. *What has the relief of allergic conjunctivitis by intranasal steroids taught us about the pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis?* *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2009;9:11-17.
- 7 Bielory L. *Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mometasone furoate*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:272-9.
- 8 Scadding GK, Keith PK. *Fluticasone furoate nasal spray consistently and significantly improves both the nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis: a review of the clinical data*. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2707-15.
- 9 Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, et al. *Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 2004;34:952-7.
- 10 Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, et al. *Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: A mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1342-8.

# Le terapie biologiche in reumatologia

Bianca Lattanzi, Angelo Ravelli



Parole chiave: Artrite idiopatica giovanile, farmaci biologici, antagonisti del tumor necrosis factor

## Abstract

L'introduzione dei farmaci biologici ha determinato un notevole progresso nella terapia delle malattie reumatiche pediatriche. Per la prima volta sono disponibili nella pratica clinica molecole capaci di bloccare selettivamente specifici mediatori del processo infiammatorio. Gli studi sino ad oggi condotti sull'impiego degli agenti biologici hanno mostrato che questi preparati hanno una potenza terapeutica superiore rispetto ai classici farmaci anti-reumatici. Tuttavia, essi non sono ancora da ritenere, anche per il loro costo elevato, un'alternativa ai farmaci anti-reumatici, ma il loro impiego deve essere considerato soltanto nei pazienti con le forme più aggressive che non rispondono in maniera soddisfacente ai trattamenti convenzionali. Sono necessari ulteriori studi per definire con sufficiente precisione il profilo di tollerabilità di queste molecole e verificare se esse possano essere somministrate a lungo termine senza rischi nei pazienti pediatrici.

## Introduzione

Le malattie reumatiche sono condizioni infiammatorie sistemiche di eziologia sconosciuta per le quali non esistono terapie curative<sup>1</sup>. Negli anni più recenti, grazie ai progressi della ricerca biologica, sono state messe a punto nuove molecole capaci di neutralizzare in maniera selettiva e mirata i principali mediatori del processo flogistico. La disponibilità di questi nuovi farmaci, denominati agenti biologici, ha aperto una nuova era nel trattamento delle malattie reumatiche del bambino. Nel presente lavoro vengono passate in rassegna le caratteristiche e le informazioni disponibili sui principali farmaci biologici utilizzati in reumatologia pediatrica (Tab. I).

## Antagonisti del tumor necrosis factor

La messa a punto degli antagonisti del tumor necrosis factor (TNF) è stata indotta dalla dimostrazione del

ruolo cruciale svolto da questa citochina nella genesi della flogosi e del danno articolare e dalla definizione della sua struttura e delle sue interazioni recettoriali<sup>3</sup>. Sono stati prodotti 3 diversi composti capaci di legarsi saldamente al TNF- $\alpha$  e di antagonizzarne le principali azioni biologiche: etanercept, infliximab e adalimumab (Tab. II). Si tratta di molecole largamente differenti nella composizione biochimica e nelle modalità di sintesi, che inibiscono l'azione della citochina attraverso 2 diversi approcci: l'etanercept è un analogo recettoriale, che si lega al TNF- $\alpha$  circolante e ne impedisce il legame con i recettori di membrana; l'infliximab e l'adalimumab sono, viceversa, anticorpi monoclonali, il primo chimerico e il secondo umano, capaci di bloccare sia il TNF- $\alpha$  circolante sia quello di membrana.

Sebbene i 3 farmaci siano considerati sostanzialmente equivalenti in termini di efficacia e tollerabilità, nel

Dipartimento di Pediatria G. de Toni, Università degli Studi di Genova e IRCCS "G. Gaslini", Genova

biancadoc@hotmail.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Tab. I.** Principali farmaci biologici utilizzati nelle malattie reumatiche pediatriche.

Categoria	Denominazione
Antagonisti del TNF- $\alpha$	Etanercept, infliximab, adalimumab
Inibitori dell'interleuchina-1	Anakinra, rilonacept, canakinumab
Anticorpo monoclonale contro il recettore dell'interleuchina-6	Tocilizumab
Inibitori dell'attivazione linfocitario (CTLA4-Ig)	Abatacept
Terapia depletiva B-linfocitaria (anticorpo monoclonale anti-CD20)	Rituximab

**Tab. II.** Confronto delle principali caratteristiche degli antagonisti del tumor necrosis factor (TNF).

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Struttura biochimica	Proteina di fusione TNF-IgG1	Anticorpo monoclonale chimerico	Anticorpo monoclonale umanizzato
Specificità	Neutralizza TNF- $\alpha$ e TNF- $\beta$	Neutralizza soltanto il TNF- $\alpha$	Neutralizza soltanto il TNF- $\alpha$
Affinità di legame	Elevata, dissociazione rapida	Elevata, dissociazione lenta	Elevata, dissociazione lenta
Emivita (giorni)	4-5	8-9,5	12-14
Azione citolitica	No	Si	Si
Effetto sulle cellule Th1	Nessuna soppressione	Soppressione prolungata	Soppressione prolungata
Dosaggio	0,4 mg/kg (max 25 mg)	3-5 mg/kg	24 mg/m <sup>2</sup>
Via di somministrazione	Sottocutanea	Endovenosa	Sottocutanea
Frequenza di somministrazione	Due volte alla settimana	Ogni 2 mesi *	Ogni due settimane

\* Nella fase di mantenimento.

loro impiego clinico occorre tener presente alcuni elementi importanti. Poiché l'infliximab è una molecola chimerica (per il 75% umana e per il 25% murina), la sua somministrazione a lungo termine può causare la produzione di anticorpi anti-chimerici, che possono ridurre l'efficacia e determinare un'aumentata incidenza di reazioni idiosincrasiche. Per questo motivo, è necessario prescrivere la contemporanea assunzione di un immunosoppressore, ad esempio il methotrexate. Esistono, inoltre, notevoli differenze nel protocollo terapeutico: l'etanercept e l'adalimumab vengono somministrati per via sottocutanea, rispettivamente 2 volte alla settimana e ogni 2 settimane, mentre l'infliximab viene infuso, nella fase di mantenimento, una volta ogni 2 mesi per via endovenosa.

Tra gli antagonisti del TNF, l'etanercept è il più sperimentato in età pediatrica ed è anche il primo registrato in Italia per l'impiego nell'artrite idiopatica giovanile (AIG). L'efficacia dell'etanercept nel trattamento dell'AIG è stata dimostrata attraverso uno studio clinico controllato pubblicato nel 2000<sup>4</sup>. Successivamente, sono stati riportati i risultati del trattamento

con questo farmaco in casistiche radunate attraverso l'istituzione di registri nazionali, in Francia e in Germania<sup>5,6</sup>. Queste indagini hanno fornito le prime informazioni sul profilo di tossicità del farmaco su un campione di pazienti sufficientemente ampio e hanno consentito di valutarne l'efficacia e la tollerabilità dopo tempi di esposizione relativamente prolungati (Tab. III). Successivamente, le indicazioni terapeutiche e il protocollo di somministrazione sono stati ridefiniti (ancorché non ancora formalizzati) attraverso l'osservazione che questo farmaco può essere prescritto senza rischi aggiuntivi anche nei bambini di età inferiore a 4 anni<sup>7</sup> e che la somministrazione del dosaggio complessivo della settimana in una singola iniezione, anziché in due iniezioni, non comporta differenze significative sia in termini di effetto terapeutico che di rischio di eventi avversi<sup>8</sup>.

Recentemente, sono stati riportati i risultati di trial clinici sui due anticorpi monoclonali anti-TNF, l'infliximab e l'adalimumab. Uno studio controllato contro placebo sull'infliximab in 122 bambini con AIG che non avevano risposto al methotrexate non ha mostrato

**Tab. III.** Principali effetti collaterali dell'etanercept.

Effetti collaterali non infettivi
Reazione nel sito di iniezione
Rash cutaneo, orticaria, vasculite cutanea
Cefalea, vertigini, turbe comportamentali
Disturbi gastro-intestinali
Leucopenia, piastrinopenia
Elevazione enzimi epatici
Perdita dei capelli
Effetti collaterali secondari a infezioni
Infezioni alte vie aeree
Infezioni cutanee
Varicella o herpes zoster
Polmonite
Meningite asettica
Riaccensione o esordio di infezione tubercolare

una differenza statisticamente significativa di efficacia rispetto al placebo alla 16a settimana di trattamento. È tuttavia possibile che questo risultato sia falsamente negativo e sia ascrivibile al ridotto numero di pazienti arruolati e a un effetto placebo particolarmente elevato<sup>9</sup>. In effetti, i risultati più a lungo termine sono stati molto più soddisfacenti e paragonabili a quelli ottenuti con altri antagonisti del TNF. Questo studio ha anche mostrato che i pazienti trattati con 3 mg/kg hanno prodotto anticorpi contro la componente murina del farmaco e hanno sviluppato reazioni infusionali con frequenza tre volte superiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la dose di 6 mg/kg. Quest'ultima dose è quindi risultata, a parità di efficacia, meglio tollerata<sup>10</sup>.

Il secondo anticorpo anti-TNF, denominato adalimumab, è interamente umano. La sua efficacia è stata valutata in uno studio controllato in 171 pazienti con AIG. Dopo la randomizzazione, la percentuale di ricadute è risultata significativamente maggiore nei pazienti che sono stati passati al placebo rispetto ai pazienti che hanno continuato a ricevere il farmaco. La tollerabilità dell'adalimumab è risultata globalmente soddisfacente. Lo studio, oltre a dimostrare l'efficacia dell'adalimumab, ha anche suggerito che la contemporanea somministrazione del methotrexate fornisca risultati migliori rispetto alla monosomministrazione di adalimumab<sup>11</sup>.

All'epoca dell'introduzione degli antagonisti del TNF

nella terapia delle artriti croniche, gli effetti collaterali più temuti erano rappresentati dalle infezioni e dalla possibile insorgenza di tumori. Oggi un'ampia letteratura, soprattutto nell'adulto, ma anche nel bambino, ha mostrato una bassa incidenza di infezioni e, almeno fino a oggi, nessuna chiara evidenza di aumentato rischio di neoplasie. È, comunque, necessario seguire i pazienti in trattamento ancora per molti anni per ottenere una risposta definitiva al secondo quesito. Tra le infezioni, deve essere posta particolare attenzione a quelle secondarie a patogeni intracellulari e, in particolare, alla tubercolosi. La terapia con anti-TNF si associa, infatti, a un rischio definito di riattivazione di un processo tubercolare. Per questo motivo, tutti i pazienti candidati a ricevere questi farmaci devono essere sottoposti a un accurato screening per la tubercolosi prima di iniziare la terapia ed è necessario condurre un attento monitoraggio per tutta la sua durata. Nei pazienti in trattamento con antagonisti del TNF è sconsigliata l'inoculazione di vaccini costituiti da microorganismi vivi e attenuati.

L'utilizzo dei farmaci anti-TNF è stato recentemente proposto per la terapia dell'iridociclite, una complicanza dell'AIG che colpisce il 20-25% dei bambini con la forma oligoarticolare o poliarticolare che posseggono anticorpi antinucleo circolanti<sup>12</sup>. Sebbene la maggior parte dei casi di iridociclite, soprattutto quando diagnosticata precocemente, risponda in maniera soddi-

**Etanercept, infliximab e adalimumab inibiscono l'azione della citochina attraverso 2 diversi approcci: l'etanercept è un analogo recettoriale che si lega al TNF- $\alpha$  circolante e ne impedisce il legame con i recettori di membrana; l'infliximab e l'adalimumab sono anticorpi monoclonali, capaci di bloccare sia il TNF- $\alpha$  circolante sia quello di membrana.**



## L'utilizzo dei farmaci anti-TNF è stato recentemente proposto per la terapia dell'iridociclite, una complicanza dell'AIG che colpisce il 20-25% dei bambini con la forma oligoarticolare o poliarticolare che posseggono anticorpi antinucleo circolanti.

sfacente alla sola terapia topica oculare con colliri steroidei o midriatici, una percentuale significativa è refrattaria al trattamento locale ed è esposta al rischio di sviluppare danni oculari irreversibili. Uno studio randomizzato su una esigua popolazione di pazienti<sup>13</sup> e uno studio non controllato<sup>14</sup> non hanno suggerito che l'etanercept sia efficace nell'uveite refrattaria. Recenti studi non controllati hanno, viceversa, indotto a concludere che gli anticorpi monoclonali anti-TNF infliximab e adalimumab abbiano buona efficacia nel trattamento di questa complicanza<sup>15-17</sup>. Questa ipotesi dovrà essere sottoposta al vaglio di trial controllati. Ciò nonostante, i risultati favorevoli sinora conseguiti hanno indotto all'approvazione dell'infliximab per il trattamento dei pazienti con uveite severa correlata all'AIG. Anche l'impiego dell'adalimumab è consentito per la stessa indicazione terapeutica, ma soltanto nei pazienti che abbiano dimostrato intolleranza o resistenza al trattamento con infliximab.

### Anakinra e altri inibitori dell'IL-1

Numerosi studi hanno dimostrato che l'interleuchina-1 (IL-1) è un mediatore chiave della flogosi, del riassorbimento osseo e della distruzione cartilaginea, che sono i principali determinanti del danno articolare nelle artriti croniche. L'azione pro-infiammatoria dell'IL-1 è contrastata da un inibitore naturale, che, quando presente in eccesso, impedisce il legame della citochina con il suo recettore e, conseguentemente, la trasduzione del segnale alle cellule effettrici. L'anakinra è una forma

ricombinante dell'antagonista recettoriale umano, che, analogamente a quest'ultimo, frena, con effetto terapeutico, le attività biologiche dell'IL-1 attraverso l'inibizione competitiva della sua interazione recettoriale.

Recentemente, è stato descritto un importante effetto terapeutico dell'anakinra in bambini con AIG sistemica refrattaria ai preparati convenzionali, inclusi gli antagonisti del TNF<sup>18</sup>. Sebbene un successivo studio collaborativo francese abbia successivamente riportato risultati meno brillanti<sup>19</sup>, l'anakinra ha acquisito negli ultimi anni un ruolo importante nel trattamento dell'AIG sistemica. Uno studio recente ha mostrato come il trattamento con anakinra porti alla caratterizzazione di due popolazioni di pazienti apparentemente distinte. Un gruppo di pazienti va incontro a una risposta pronta al trattamento, con rapida e completa normalizzazione dei sintomi clinici e dei parametri di laboratorio nell'arco di una settimana. Un secondo gruppo mostra, viceversa, una risposta modesta o nessuna risposta. L'effetto del trattamento nel primo gruppo di pazienti è del tutto simile a quello che si osserva in alcune malattie autoinfiammatorie<sup>20</sup>. Questo fenomeno ha indotto a ipotizzare che nell'ambito dell'AIG sistemica esistano forme ad eziologia diversa, alcune delle quali assimilabili alle malattie autoinfiammatorie.

Un gruppo di condizioni nelle quali l'anakinra si è dimostrato estremamente efficace è rappresentato dalle malattie autoinfiammatorie associate a mutazioni del gene CIAS1 (denominate anche criopirinopatie), che comprendono la sindrome di Muckle-Wells (caratterizzata dall'associazione di orticaria, sordità e amiloidosi), la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo e la sindrome multiinfiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (CINCA). L'utilità del blocco dell'IL-1 in queste patologie è stata suggerita dalla dimostrazione che il gene CIAS1 è coinvolto nella regolazione della produzione di IL-1 e dal riscontro di una secrezione spontanea di questa citochina da parte dei monociti dei pazienti<sup>21</sup>. D'altra parte, la dimostrazione della capacità dell'anakinra di sopprimere i sintomi clinici e di abbattere la risposta flogistica ha confermato, in maniera indiretta, il ruolo prominente dell'IL-1 nella patogenesi di queste condizioni. Le evidenze del ruolo terapeutico dell'inibizione dell'IL-1 nelle sindromi autoinfiammatorie si sono recentemente ampliate in virtù della dimostrazione dell'efficacia dell'anakinra in pazienti con TRAPS e HIDS e in casi di febbre familiare mediterranea non responsiva alla somministrazione di colchicina<sup>22</sup>.

L'effetto collaterale principale dell'anakinra è rappresentato da dolore urente, spesso accompagnato da reazioni eritematose, nel sito di iniezione. Le reazioni locali rendono spesso difficoltosa la somministrazione continuativa di questo trattamento, che richiede l'esecuzione di iniezioni sottocutanee con frequenza quotidiana. Negli ultimi anni, la ricerca farmacologica ha messo a punto nuove molecole capaci di antagonizzare l'IL-1 analogamente all'anakinra, ma dotate di una emivita molto più lunga e quindi somministrabili ad intervalli più prolungati. Un primo esempio è rappresentato dal rilonacept, una proteina di fusione a lunga durata d'azione prodotta con la tecnologia "cytokine Trap" e dotata di una elevata affinità per l'IL-1. Una seconda molecola è il canakinumab, un anticorpo monoclonale interamente umano capace di neutralizzare efficacemente le attività biologiche dell'IL-1 $\beta$ . Può essere infuso per via endovenosa o sottocutanea.

---

### **Inibitore dell'interleuchina-6**

Numerosi studi hanno rivelato che l'azione degli antagonisti del TNF è meno soddisfacente nel sottogruppo di pazienti con AIG ad esordio sistemico. Ciò è con ogni probabilità secondario al particolare profilo citochinico di questa malattia, nella quale si ritiene che il ruolo patogenetico svolto dall'IL-6 sia preponderante rispetto a quello del TNF<sup>23</sup>. L'IL-6 è una citochina pleiotropica, che si ritiene coinvolta nell'induzione della febbre e della sintesi di varie proteine di fase acuta e nello sviluppo delle principali complicanze dell'AIG sistemica, come il rallentamento della crescita, l'osteoporosi e l'anemia.

L'anakinra è una forma ricombinante dell'antagonista recettoriale umano che frena le attività biologiche dell'IL-1, che ha un'azione pro-infiammatoria, attraverso l'inibizione competitiva della sua interazione recettoriale.

Nei pazienti con AIG ad esordio sistemico, in cui si ritiene che il ruolo patogenetico svolto dall'IL-6 sia preponderante rispetto a quello del TNF, l'azione degli antagonisti del TNF sembra meno soddisfacente, mentre l'uso di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, denominato tocilizumab, sembra dare risultati importanti.

Nell'ambito dei diversi approcci mirati a bloccare l'attività dell'IL-6, il più efficace è stato quello diretto a inattivare il recettore della citochina attraverso la sintesi di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, denominato tocilizumab. I primi studi sull'impiego del tocilizumab in pazienti con AIG sistemica attiva e severa ne hanno mostrato risultati importanti, con rapida attenuazione della febbre e della sintomatologia articolare e pronta normalizzazione degli indicatori bio-umorali di flogosi<sup>24</sup>. Queste favorevoli esperienze preliminari sono state di recente confermate dagli eccellenti risultati ottenuti in uno studio controllato giapponese<sup>25</sup>. Gli effetti collaterali gravi registrati in questo studio sono stati reazioni anafilattiche, emorragia intestinale, bronchite e gastroenterite. È importante sottolineare come l'effetto degli antagonisti di IL-1 nell'AIG sistemica discussi in precedenza non sia in contraddizione con l'efficacia dell'inibizione di IL-6, in quanto IL-1 è in grado di indurre la produzione di IL-6.

---

### **Abatacept**

Il CTLA4-Ig o abatacept appartiene a una nuova classe di farmaci che agiscono a monte della ca-

scata citochinica, sopprimendo l'attivazione dei T-linfociti attraverso l'inibizione del secondo segnale co-stimolatorio. L'abatacept è una proteina solubile composta dalla porzione extra-cellulare del CTLA4 umano e da un frammento della regione Fc di una IgG1 umana. Il razionale per l'impiego degli inibitori dell'attivazione linfocitaria, come l'abatacept, nelle artriti croniche è fornito dalla nozione che le artriti croniche siano la conseguenza di una risposta autoimmune secondaria all'attivazione di T-linfociti autoreattivi.

L'abatacept è stato recentemente sperimentato con risultati positivi in 190 bambini con AIG<sup>26</sup>. Questo trial ha mostrato livelli di efficacia e un profilo di tollerabilità simili a quelli osservati nei trial sugli anti-TNF. Un aspetto molto importante dello studio è inerente alla dimostrazione che l'abatacept possa essere efficace in una percentuale non irrilevante di pazienti refrattari agli anti-TNF.

---

### Rituximab

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 dei B-linfociti. È costituito da una immunoglobulina IgG1 costruita attraverso l'assemblaggio di regioni variabili murine e sequenze costanti umane. La sua somministrazione produce una profonda deplezione dei B-linfociti e il suo impiego è quindi teoricamente indicato nelle malattie autoimmuni in cui vi è produzione di autoanticorpi patogenici, prima fra tutte il lupus eritematoso sistemico (LES). In realtà, questo farmaco non appare del tutto adeguato a ridurre la generazione di autoanticorpi in quanto le plasmacellule, che ne sono la principale sorgente, non posseggono l'antigene CD20. Il meccanismo attraverso cui il rituximab determina distruzione delle cellule bersaglio non è chiaro, ma si presume coinvolga processi di citotossicità anticorpo-dipendente, lisi mediata dal complemento o apoptosi.

Esistono segnalazioni aneddotiche di un effetto favorevole di questo farmaco, in monoterapia o in associazione ad altri immunosoppressori, in casi di LES giovanile con manifestazioni cliniche estremamente severe e refrattarie al trattamento corticosteroido o immunosoppressivo<sup>27</sup>. L'impiego del rituximab sta suscitando molto interesse nella nefrite lupica, dove il suo utilizzo può rappresentare un'alternativa potenzialmente dotata di minore tossicità a lungo termine rispetto alla ciclofosfami-

de. Questo farmaco è stato inoltre incluso tra le possibili opzioni terapeutiche per i bambini con dermatomiosite giovanile severa o resistente alle terapie convenzionali<sup>28</sup>.

Sebbene il rituximab sia stato generalmente ben tollerato nei pochi casi sinora trattati, non devono essere trascurati i possibili effetti secondari cui possono andare incontro i pazienti con malattie autoimmuni, ad esempio le reazioni infusionali, l'ipogammaglobulinemia, lo sviluppo di anticorpi anti-chimerici e l'aumentata suscettibilità all'insorgenza di infezioni opportunistiche. Inoltre, i soggetti che hanno ricevuto da poco questo trattamento potrebbero non sviluppare una efficace risposta vaccinale.

---

### Conclusioni

L'introduzione dei farmaci biologici sta rivoluzionando l'approccio terapeutico alle malattie reumatiche. Mentre fino a pochi anni fa il trattamento di queste condizioni era basato sull'impiego di farmaci ad azione in larga misura non specifica, sono oggi disponibili molecole sofisticate e costruite per bloccare con la massima precisione le principali componenti del processo patologico. Gli studi terapeutici condotti sinora hanno dimostrato che questi preparati posseggono una potenza terapeutica superiore rispetto ai classici farmaci anti-reumatici e un profilo di tollerabilità globalmente soddisfacente. È comunque importante sottolineare che gli agenti biologici non rappresentano a tutt'oggi un'alternativa ai classici farmaci anti-reumatici e che il loro impiego deve essere preso in considerazione soltanto nei pazienti affetti dalle forme più severe e refrattarie, a rischio di sviluppare danni irreversibili a carico degli organi colpiti o seri effetti collaterali legati alla necessità di una prolungata terapia corticosteroidica o immunosoppressiva. Inoltre, poiché il numero di pazienti ad oggi studiati è ancora relativamente limitato, sono necessarie indagini su casistiche molto più ampie per poter definire adeguatamente il profilo di tossicità dei diversi preparati e verificare se essi possono essere somministrati senza rischi per tempi lunghi nei pazienti pediatrici. Un ultimo aspetto, certamente non secondario, è rappresentato dal costo elevato di queste terapie. Ciò rende necessaria, nel momento della loro prescrizione, un'accurata valutazione del rapporto costi-benefici.

## Bibliografia

- 1 Burgio GR, Perinotto G, Ugazio AG. *Pediatria Essenziale*. Quarta edizione. Torino: UTET 1997.
- 2 Martini A. *Reumatologia Pediatrica*. Torino: UTET 1997.
- 3 Trail L, Buoncompagni A, Ravelli A. *Gli antagonisti del tumor necrosis factor nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile*. *Prospettive in Pediatria* 2003;33:51-7.
- 4 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. *Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial*. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
- 5 Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. *Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type*. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
- 6 Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. *The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis*. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44.
- 7 Tzaribachev N, Kummerle-Deschner J, Eichner M, et al. *Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years*. *Rheumatol Int* 2008;28:1031-4.
- 8 Horneff G, Ebert A, Fitter S, et al. *Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology* 2009;48:916-9.
- 9 Malattia C, Martini A. *Recenti novità nel trattamento delle malattie reumatiche*. *Prospettive in Pediatria* 2009;39:153-6.
- 10 Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-106.
- 11 Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
- 12 Ravelli A, Martini A. *Juvenile idiopathic arthritis*. *Lancet* 2007;369:767-78.
- 13 Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23.
- 14 Schmeling H, Horneff G. *Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology* 2005;44:1008-11.
- 15 Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, et al. *Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis*. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548-50.
- 16 Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, et al. *Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey*. *J Rheumatol* 2007;34:1146-50.
- 17 Biester S, Deuter C, Michels H, et al. *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood*. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
- 18 Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. *Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade*. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
- 19 Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. *Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France*. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
- 20 Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. *The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
- 21 Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. *Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra*. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
- 22 Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, et al. *Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine*. *Joint Bone Spine* 2008;75:504-5.
- 23 De Benedetti F, Martini A. *Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease?* *J Rheumatol* 1998;25:203-7.
- 24 Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. *Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-25.
- 25 Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial*. *Lancet* 2008;371:998-1006.
- 26 Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. *Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial*. *Lancet* 2008;372:383-91.
- 27 Hinze CH, Grom AA. *B cell depletion: on the rise*. *J Pediatr* 2007;150:335-7.
- 28 Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. *Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients*. *Arthritis Rheum* 2007;56:3107-11.