

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



In questo numero:

editoriale

intervista a **Alberto G. Ugazio**

pneumologia

Dispositivi per uso topico nasale: nuovo device e utilizzi in pediatria

vaccini

Il piano Nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019

caso clinico

Esiste ancora il dilemma dell'uovo e della gallina ...

Allergia alle arachidi: approccio diagnostico

caso clinico

Dermatite atopica moderata: descrizione di un caso clinico

Domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le commissioni rispondono

Quiz dermatite atopica • Quiz orticaria e farmaci

letto e commentato

Pimecrolimus in atopic dermatitis:

Consensus on safety and the need to allow use in infants

Beclometasone: l'evoluzione della terapia steroidea inalatoria

due 2017 ■ anno XXXI

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Segreteria Scientifica

Pasquale Comberiatì

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Past President

Roberto Bernardini

Tesoriere

Giuseppe Baviera

Consiglieri

Elena Galli, Ahmad Kantar,
Diego Peroni, Annarosa Soresina

Segretario

Enrico Properzi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

due 2017 ■ anno XXXI

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Marzia Duse 1

intervista a

Alberto G. Ugazio..... 4

pneumologia

Dispositivi per uso topico nasale: nuovo device e utilizzi in pediatria

Oriana Testagrossa, Ahmad Kantar 6

vaccini

Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019

Caterina Rizzo e a cura della Commissione Vaccini della SIAIP: Clementina Canessa, Loredana Chini, Bianca Laura Cinicola, Giuliana Giardino, Giovanni Rezza, Giovanni Simeone, Viviana Moschese 13

caso clinico

Esiste ancora il dilemma dell'uovo e della gallina ...

Nadia Severini, Carmela Giacotta, Sara Esposito, Elena Carboni, Elisa Anastasio..... 17

ALLERGIA ALLE ARACHIDI: approccio diagnostico

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Carla Mastroilli, Stefania Arasi, Simona Barni, Davide Caimmi, Pasquale Comberiatì, Lucia Diaferio, Umberto Pelosi, Francesco Paravati 19

caso clinico

Dermatite atopica moderata: descrizione di un caso clinico

Lucia Caminiti, Ilenia Fresta, Giuliana Del Campo, Ilenia Panasiti, Andrea Barbalace, Giorgia Pepe, Giuseppe Crisafulli, Giovanni B. Pajno 23

domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

Quiz dermatite atopica • COMMISSIONE DERMATITE ATOPICA (coordinatrice Elena Galli) 26

Quiz orticaria e farmaci • COMMISSIONE ORTICARIA E FARMACI (coordinatore Carlo Caffarelli) 31

letto e commentato

da: Rossella Carello

Pimecrolimus in atopic dermatitis:

Consensus on safety and the need to allow use in infants

T. Luger, M. Boguniewicz, W. Carr, et al. 36

Beclometasone: l'evoluzione della terapia steroidea inalatoria

Michele Ghezzi..... 38





Il 16 aprile 1997 a Riva del Garda veniva fondata la SIAIP: l'atto costitutivo porta la firma di Gianni Cavagni, Elena Galli, Luigi Nespoli, Elio Novembre, MariaCristina Pietrogrande, Claudio Pignata, Alessandro Plebani, Paolo Rossi e Carmelo Salpietro.

Sono trascorsi esattamente 20 anni.

E sono stati 20 anni di grandi cambiamenti culturali e scientifici su cui la nostra Società si è progressivamente rimodellata con il contributo di tutti. Ne parleremo nel prossimo Congresso nazionale, a Firenze e ci guiderà in questa breve – ma per molti di noi non così breve – storia Alberto Ugazio che ne fu uno dei principali protagonisti e ispiratori.

Ne parleremo dunque nel corso del 19° Congresso; già, perché il 20° sarà nel 2018, a Milano. Il primo fu nel 1998 a Firenze e da allora si sono succeduti ogni anno, spesso intervallati da *consensus* e incontri multidisciplinari, percorrendo tutta l'Italia in sedi diverse, ma con un filo conduttore ineccepibile: l'aggiornamento scientifico e il suo valore inestimabile sulla conduzione clinica delle malattie immuno-allergologiche: scienza al servizio del paziente, aggiornamento al servizio dei Soci, appuntamenti di grande significato e non solo scientifico. Il piacere di stare insieme, il gusto della critica, i dibattiti serrati, i tempi sempre risicati perché sì, c'è tanto da dire e da eccepire, perché sì è stimolante stare insieme e incontrarsi tutti quanti membri attivi, giovani pieni di entusiasmo, maestri di vita, soci fondatori.

E la SIAIP, anno dopo anno, ha seguito passo passo tutte le nuove idee, i risultati scientifici straordinari, ma soprattutto ha seguito, assecondato e riletto in chiave critica la grande rivoluzione culturale di questi 2 decenni.

Solo trenta anni fa – lo ricordo bene insieme ai meno giovani di noi – disporre di un articolo internazionale era difficilissimo, a volte una vera impresa pionieristica. Esisteva un testo "sacro" – il Cuboni – un mero elenco di biblioteche e del loro contenuto: vi si cercava l'articolo agognato e si iniziava la manovra di avvicinamento: telefonate, fax e infine l'invio (o il ritiro dopo un viaggio anche difficile) dalla biblioteca. L'articolo era prezioso, lo si sottolineava, riassumeva, schematizzava e alla fine era parte integrante del nostro sapere.

Ora Internet, le banche dati, il mondo digitale, PubMed ma anche più modestamente – e spesso con maggiore efficienza – Google o altri motori di ricerca ci forniscono dati, modalità, contenuti, abstract e schemi riassuntivi o immagini con una facilità e rapidità straordinaria: i dati si accumulano, a volte si confondono, spesso ci scoraggiano. Come si può tenere tutta quella mole di informazioni nella nostra testa, come possono diventare realmente parte integrante del nostro sapere? Ne è scaturita una consapevolezza nuova, la necessità di riassumere e vagliare criticamente tutti i dati e le informazioni in chiave clinica attraverso lo strumento della *Evidence Based Medicine*. La EBM è ormai uno strumento e una guida imprescindibile che ha facilitato lo sviluppo di un pensiero critico comune. Attraverso le *facilities* di Internet dei *social*, possiamo confrontarci e cercare di risolvere anche il più piccolo e residuo dubbio. Lo condividiamo, lo discutiamo e lo metabolizziamo come in passato non avremmo potuto fare.

Verrebbe di dire che in un mondo siffatto non c'è più spazio per il Congresso tradizionale di aggiornamento poiché tutti possiamo essere in teoria aggiornati – se lo vogliamo – in tempo reale.

Non solo le relazioni, ma anche le domande a fine relazione e i dibattiti sembrano scontati a fronte delle *chat* o delle *mailing list* di discussione e di confronto. Che senso ha allora il congresso?

Il congresso è e rimane ovunque espressione della vita di una Società scientifica. È l'occasione di incontro, è lo stimolo meditativo che ci coinvolge e ci riunisce fisicamente: non ognuno a casa propria o nel proprio ambulatorio; insieme, si condividono le parole, le immagini, i toni, le esperienze, gli stati d'animo, gli entusiasmi e ... anche i sarcasmi o gli attriti: il Congresso è vita e non solo pensiero astratto.

Per questo come Presidente e con la condivisione di tutto il Direttivo abbiamo cercato di preparare un incontro ad alto livello, che riunisca le diverse anime del nostro settore di interesse ... e le diverse generazioni.

Con questo spirito abbiamo introdotto qualche novità nel pieno rispetto delle migliori tradizioni. E proprio dalla tradizione partiamo, dai mitici corsi pregressuali, che costituiscono la parte più autentica e viva del congresso, la più interattiva.

I corsi quest'anno – come nella migliore tradizione – sono espressione della attività e delle idee delle commissioni: non le elenco, tutti le conosciamo, ma questa volta le abbiamo rese più agili e soprattutto finalizzate alla pratica clinica. Ogni sessione termina con una relazione di impatto pratico, alle "lezioni frontali" di aggiornamento segue la ricaduta clinica, il confronto con la realtà o la verifica della applicabilità di protocolli, linee guida o flow chart terapeutiche attraverso esperienze di applicazione "sul campo" di terapie avanzate e pionieristiche, oppure di casi tranello. Insomma: non solo aggiornamento, ma verifica della solidità di ciò che si da per acquisito.

Questo *format* è stato mantenuto in tutte le otto sessioni ma non è l'unica novità: in ogni sessione sono stati coinvolti e inseriti relatori junior perché partecipino attivamente portando a tutti entusiasmo e fantasia ... voci giovani che esprimono punti di osservazione spesso più acuti e critici di chi ha tanta esperienza e storia alle spalle.

Non più sessioni junior separate, dunque, non più sessioni da "studenti in prova" ma innesto giovane e vitale di Colleghi di cultura nel cuore del congresso e della vita societaria. Nulla è più fecondo della commistione del radicalismo e della naïveté dei più giovani con la esperienza dei meno giovani! E con ciò ci siamo aperti agli ancor più giovani, ai medici in formazione e agli specializzandi in pediatria di tutta Italia invitandoli a partecipare gratuitamente, assistere e prender parte alle discussioni, confrontandosi con il panel di esperti... un ottimo investimento.

Sempre crescendo nei rapporti collaborativi internazionali e forti di una evidente visibilità e credibilità della nostra Società, abbiamo inserito per la prima volta due sessioni congiunte con Società di altissimo spessore scientifico: l'EAACI e l'ACAAI.

L'EAACI è nostra società madre europea e ormai annoveriamo molti nostri colleghi nei suoi ranghi dirigenziali e rappresentativi. Antonella Muraro e Lars Poulsen, insieme a Paolo Matricardi, nostro orgoglio nazionale, ci daranno un flash sulla medicina di precisione e sul valore traslazionale delle più recenti acquisizioni in tema di biologia molecolare. Appropriately del nostro operare, risparmio di risorse e minor approssimazione nelle nostre valutazioni prognostiche.

Nella sessione congiunta con l'*American College of Allergy Asthma and Immunology* avremo il piacere e l'onore di avere con noi – sotto l'*endorsement* dell'ACAAI – il suo presidente e vicepresidente, Stephen Tilles da Seattle e Bradley Chipps da Sacramento che, insieme a Leonard Bachalier ci porteranno le ultime novità sull'asma. Tilles è fortemente impegnato nella elaborazione di linee guida sull'asma, Chipps ci parlerà dei problemi del suo controllo e Bachalier del rapporto tra fenotipi di weehzing e asma. Peraltro questi argomenti incrociano esattamente una iniziativa di grande portata e attualità per la SIAIP. Proprio in questi mesi molti centri stanno sottoponendo al proprio Comitato Etico un progetto SIAIP sul controllo dell'asma. Infatti con la commissione asma, coordinata da Mariangela Tosca, la SIAIP si è fatta promotrice di un protocollo-registro per valutare il controllo dell'asma (ovviamente con esclusione dell'asma grave) nelle nostre realtà. È un progetto ambizioso – aperto a tutti coloro che ne sono interessati – che potrà dare risultati di eccezionale importanza epidemiologica e clinica.

Particolarmente interessante e articolata sarà la sessione di chiusura del congresso che fa emergere come la immuno-allergologia sia effettivamente un filo di Arianna che attraversa tutte le specialità pediatriche: sono infatti previste ben tre sessioni congiunte con la SIMRI, la SITIP e la SIMEUP.

Infatti la SIMRI con la quale condividiamo soprattutto in questi ultimi anni obiettivi, percorsi e progetti, chiuderà

la panoramica sull'asma e sulle discinesia ciliari; la SITIP, con cui condividiamo i problemi dei bambini con infezioni ricorrenti e non, respiratorie e non e delle vaccinazioni affronterà per noi problemi che ancora attendono soluzione: dal controllo delle infezioni ricorrenti alle otiti medie essudative. Infine la SIMEUP si affiancherà a noi dandoci indicazioni su come affrontare le emergenze allergologiche e immunologiche, l'anafilassi in particolare.

Nel frattempo vi saranno sessioni che affrontano aspetti specifici e controversi che meritano di essere oggetto di studi futuri: dagli immunomodulanti ai probiotici e ai biologici; è prevista una sessione dibattito con *televiewer* – speriamo scoppiettante di fuochi d'artificio – che affronterà gli argomenti più spinosi (LTP) o critici (PEF) per i quali il divario tra il dire e il fare è davvero oceanico. Ma soprattutto vi segnalo come veramente innovative la sessione poster e tutorial.

La scelta di inserire premi per i migliori poster e per i migliori tutorial (che verranno giudicati dalla giuria costituita da due illustri immunologi) è frutto di una precisa strategia di questo direttivo: la decisione di aprire la Società Scientifica al mondo dei bambini e delle loro famiglie.

Andava riservato uno spazio alla comunicazione con il mondo "laico" che trova in Internet le più fantasiose risposte a ogni dubbio ma non vi trova indicazioni formulate da una società scientifica come la nostra. Era necessario costruire all'interno del nostro sito web una pagina per le famiglie ... e l'abbiamo fatto. Ora si tratta di riempirla con informazioni utili ed efficaci ... e spesso le parole non bastano. Da qui l'idea di lanciare l'iniziativa dei tutorial finalizzati a spiegare ai genitori come svolgere alcune delle indicazioni che diamo – spesso frettolosamente – al termine delle nostre visite ambulatoriali. I migliori filmati saranno inseriti sul nostro sito e vorremmo – non sarà facile ma ci impegneremo e farlo – che questo rappresenti l'inizio di un'intensa collaborazione con i più giovani e volenterosi che potranno contribuire non solo con nuove idee ma soprattutto con nuovi metodi comunicativi.

La SIAIP cresce di passo con i tempi e la Comunità Europea ha adottato una precisa strategia riguardo agli studi clinici: per questo sarà cruciale ascoltare Valeria Antenucci, Responsabile del *Contract Research Organization* dell'I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Ci illustrerà come la nostra Società potrà valorizzare le proprie risorse – ovvero tutti noi soci – attraverso la stesura e conduzione di trial clinici. La SIAIP potrà diventare proponente e moltiplicatore di studi ad alto potenziale scientifico o di significativo impatto clinico. Ne abbiamo creato le basi ... tutti noi Soci da ora possiamo e dobbiamo costruire la SIAIP del futuro.

Marzia Duse
Presidente Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)



intervista a

Alberto G. Ugazio

Direttore, Istituto per la Salute del Bambino e dell'Adolescente, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Tu sei uno dei fondatori della SIAIP, come vedi il percorso della Società dalla sua nascita ad oggi?

La SIAIP è nata dal Gruppo di Studio di Immunologia e Allergologia Pediatrica della SIP che riuniva un buon numero di giovani immunologi e allergologi pediatri, tutti entusiasti e convinti di affrontare gli stessi problemi clinici e sperimentali. Credo che la SIAIP abbia avuto il merito, in questi vent'anni, di perseguire costantemente una politica di integrazione tra immunologia ed allergologia. Non è impresa da poco perché allergologia e immunologia hanno due storie separate, molto distanti tra loro. L'immunologia nasce tra la fine dell'800 e l'inizio del 900 nel solco della *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* di Claude Bernard e prosegue a tutt'oggi come disciplina sperimentale, ispirata al più rigoroso riduzionismo cartesiano. L'allergologia era nata molto prima che von Pirquet ne creasse il nome nel 1906 (peraltro con tutt'altro significato, come ben sappiamo): fin dalla fine del XIX secolo, soprattutto negli Stati Uniti e in Inghilterra erano nate numerose "Hay fever clinic" e "Asthma clinic". Negli anni '20 del XX secolo vennero fondate a New York e a San Francisco ben due Società: la "Society for the Study of Asthma and Allied Conditions" e la "Western Society for the Study of Hay Fever, Asthma and Allergic diseases". E l'approccio fu improntato fin dall'inizio ed è rimasto molto a lungo essenzialmente empirico. D'altro canto, se guardiamo al panorama societario internazionale, la divisione è a tutt'oggi netta. Al di là di una convivenza puramente nominalistica, Società immunologiche e Società allergologiche sono quasi sempre separate e frequentate da due gruppi ben distinti di clinici e ricercatori. Ma ormai l'integrazione tra le due discipline è nei fatti e mi auguro che la dirigenza della SIAIP sappia promuoverla con sempre maggior convinzione, consapevole di guidare una Società che, fin dalla propria nascita, ha saputo guardare nella direzione giusta.

La nostra Società ha due anime allergologica e immunologica. Per ognuno dei settori puoi indicare quale innovazione/scoperta ha avuto i risvolti più significativi per la pratica clinica?

Innovazioni e scoperte, ovviamente, sono innumerevoli. Ma se vogliamo rimanere nello spirito di una Società che sa e vuole far convergere l'anima allergologica con quella immunologica, credo che la svolta sia rappresentata dalla "ipotesi igienica" di David Strachan. Per la prima volta, viene individuato uno stretto legame tra sviluppo evolutivo dell'immunità (intesa come difesa dai germi patogeni, giusto il reiterato e quanto mai opportuno richiamo di Rolf Zinkernagel) e genesi delle malattie allergiche. Dalla nascita dell'ipotesi igienica – ed ancor più dal suo sviluppo – non è più possibile immaginare immunologia e allergologia come discipline separate. Nella stessa direzione ci stanno portando i successi dell'omalizumab. Nel 1966, con la scoperta che le reagine sono IgE, pensavamo proprio di aver raggiunto il punto di confluenza tra immunologia e allergologia. Ma non fu così per mille ragioni che non vale certo la pena di ribadire in una sede così qualificata. La dimostrazione che un monoclonale diretto contro le IgE, frutto di ricerche e tecnologie squisitamente immunologiche, è efficace nel trattamento di numerose patologie allergiche ha riportato le IgE – quindi l'immunologia – al centro dell'interesse allergologico.

In un momento di grave crisi, pensi che la SIAIP debba dedicare maggiore attenzione alle vaccinazioni?

Effettivamente, è un tema su cui vedrei molto volentieri un maggior coinvolgimento della SIAIP che mi pare troppo spesso ai margini di una pratica che è essenzialmente immunologica: la memoria immunitaria! Il ritorno del morbillo in Paesi che hanno mantenuto coperture vaccinali elevate non mi sembra del tutto ovvio e le spiegazioni epidemiologiche sono tutt'altro che esaurienti. Siamo convinti che la memoria immunologica sia davvero antigene-indipendente? Sto pensando, ovviamente alla memoria immunitaria (alla *immunitas*) evolutivisticamente rilevante: quella contro i patogeni e non quella contro apteni o globuli rossi di pecora. Promuovere riflessioni approfondite sulla memoria immunologica favorirebbe senz'altro, ne sono certo, la nascita di nuove idee, di nuove ipotesi di lavoro e metodologie di indagine.

La clinica non può essere disgiunta dalla politica sanitaria: cosa dobbiamo fare per contrastare l'onda antivaccinazioni?

L'onda degli "anti-vaccinazionisti" è un'onda lunga, certamente. Ma guardiamo ai fatti. Il nostro Paese ha assistito in questi ultimi anni ad un vero e proprio crollo delle coperture vaccinali. Siamo scesi almeno del 3% partendo, soprattutto per l'anti-morbillo, da coperture tutt'altro che soddisfacenti. E forse il calo è ancora più cospicuo. Leggendo le numerosissime analisi che sono state pubblicate nel nostro Paese, avevo finito per convincermi che il fenomeno fosse globale, un po' come il *global warming* o la polluzione ambientale. Ma quando mi è capitato di dare un occhio ai dati degli altri Paesi europei (e di controllarli sui siti di ministeri e *Health Authorities*) sono rimasto basito: la maggior parte non ha assistito a variazioni di rilievo, molti (come la Francia) hanno aumentato le coperture vaccinali ed altri ancora, come il Regno Unito lamentano un "calo grave" ...dell'ordine dello 0,3%! Un solo Paese, oltre al nostro, accusa un calo sensibile, l'Olanda con il 2% circa. Ovviamente non ho spiegazioni. Noto solo che Italia e Olanda sono accomunate dagli "uffici vaccinali": negli altri Paesi è il medico di famiglia a praticare la vaccinazione nel proprio studio.

Le biotecnologie stanno assumendo un ruolo importante per le terapie delle malattie allergiche ed immunologiche. Oltre a quanto è già presente adesso in ambito pediatrico, quali saranno i principali sviluppi nel breve-medio periodo?

È difficile sopravvalutare l'impatto delle biotecnologie sulla diagnostica e sulla terapia delle malattie immuno-allergologiche. Già oggi la *Whole Genome Sequencing* ed ancor più la *Whole Exome Sequencing* sono diventate strumenti diagnostici di impiego corrente, soprattutto in ambito specialistico. La terapia genica, salvo pochissime eccezioni, ha dato fino ad ora risultati complessivamente deludenti. Ma le potenzialità di "correzione in situ" del genoma con CRISP/CAS9 sono realmente rivoluzionarie. Sono convinto che i problemi tecnologici, per quanto complessi, verranno superati più rapidamente del previsto: potremo finalmente affrontare la terapia delle malattie genetiche, a partire dalle immunodeficienze primitive e dalle malattie autoinfiammatorie. I farmaci biologici hanno già radicalmente cambiato la prognosi dei bambini e dei ragazzi con malattie reumatologiche. E le malattie allergiche sono ormai il prossimo traguardo. Oltre all'omalizumab, i risultati promettenti di mepolizumab e dupilumab significano che potremo disporre tra breve di un gran numero di farmaci biologici diretti contro mediatori e recettori dell'infiammazione allergica.



Dispositivi per uso topico nasale: nuovo device e utilizzi in pediatria

Oriana Testagrossa
Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Parole chiave:

**anatomia nasale, dispositivi
per farmaci intranasali,
atomizzatore nasale spray,
riniti, sinusiti, sedazione per
via intranasale**

Abstract

Numerosi farmaci sono maggiormente biodisponibili per via nasale rispetto alla via orale. Tale condizione dipende dalla ricca vascolarizzazione della mucosa nasale e dall'alta permeabilità della mucosa, associato al superamento del primo passaggio epatico e dal metabolismo del tratto gastrointestinale. Le condizioni fisiologiche e anatomiche delle cavità nasali presentano degli ostacoli, ma offrono una promettente via di somministrazione non invasiva sistemica per numerose terapie.

Per rendere più efficace la via di somministrazione nasale sono necessari dispositivi studiati per tale impiego, ovvero che permettano una ottimale deposizione del farmaco, utilizzabili con differenti formulazioni e che garantiscano l'efficacia in presenza di variabilità delle formulazioni stesse.

Il *nasal Mucosal Atomization Device* (MAD), permette la somministrazione di un farmaco a livello intranasale attraverso la formazione di una nube locale di particelle che ne aumenta l'assorbimento e migliora la biodisponibilità, garantendo un rapido ed efficace assorbimento. Vari studi ne hanno dimostrato l'utilizzo nei reparti di emergenza, per i trattamenti di sedazione/analgesia e patologie otorinolaringoiatriche in età pediatriche.

Introduzione

La via di somministrazione di farmaci attraverso la mucosa nasale (intranasale), rappresenta una promettente alternativa alla somministrazione sistemica generalmente effettuata per via orale o parenterale; per la gestione domiciliare di terapie sistemiche la via orale attualmente è la via maggiormente utilizzata, ma non tutte le molecole risultano somministrabili per tale via, per la bassa biodisponibilità di alcune componenti.

La somministrazione intranasale presenta diversi vantaggi rispetto a quella sistemica, orale e parenterale: è una via non invasiva, topica facilmente accessibile, che permette una maggiore velocità d'assorbimento per la presenza della mucosa nasale molto vascolarizzata, comporta una maggiore efficacia a dosi minori di farmaco e con minori effetti collaterali: evitando la via d'assorbimento gastrointestinale, si evita anche il primo passaggio metabolico a livello epatico¹. Le possibilità terapeutiche non riguardano, infatti, solo le patologie acute e/o croniche nasali, ma anche patologie acute o croniche che necessitano di farmaci per via sistemica; in generale la somministrazione intranasale può essere una valida alternativa per la somministrazione di composti farmacologicamente attivi che presentino una non ottimale stabilità a livello gastrico, un insufficiente assorbimento intestinale o una massimale eliminazione al primo pas-

Corrispondenza

Oriana Testagrossa
Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)
E-mail: oriana_testagrossa@yahoo.it

saggio epatico (*first-pass*), come i peptidi, le proteine o i farmaci *polari*. Inoltre la via nasale può bypassare la barriera ematoencefalica, arrivando direttamente, tramite la regione olfattoria, al sistema nervoso centrale (Tab. I).

Tuttavia la somministrazione intranasale presenta delle limitazioni legate da un lato alle caratteristiche chimico-fisiche stesse delle molecole e/o dei farmaci da somministrare, e delle formulazioni utilizzate per la somministrazione: di fatto il ridotto volume della cavità nasale restringe la quantità di preparazione somministrabile a un volume di circa 100-150 μL . Tali inconvenienti sulla quantità di molecole da somministrare possono essere superati dall'utilizzo di molecole, come polimeri bioadesivi, che aumentano la permeabilità e il tempo di permanenza dei farmaci sulla mucosa nasale.

Esiste, inoltre, una variabilità intra- e inter-individuale riguardante la secrezione del muco associata all'attività ciliare che può comportare significativi effetti sull'assorbimento di un farmaco. L'utilizzo terapeutico della via di somministrazione intranasale passa quindi dal superamento di tali problematiche, attraverso studi sulle caratteristiche anatomico-funzionali della mucosa nasale, sulle proprietà chimico-fisiche "ideali" per i farmaci da somministrare per via nasale, e infine lo studio di dispositivi atti alla somministrazione di farmaci sia per uso topico che sistemico.

L'efficacia della somministrazione di farmaci per le patologie polmonari, attraverso dispositivi utilizzati sono ampiamente documentati da studi presenti in letteratu-

ra; diversamente sono minori le informazioni riguardanti dispositivi per la somministrazione intranasale di particelle e/o farmaci, per patologie delle alte vie respiratorie, quali riniti e sinusiti, di origine allergica e/o infettiva.

Cavità nasali: caratteristiche

Le cavità nasali rappresentano il primo filtro delle vie aeree: impediscono l'inalazione di particelle nocive e tossiche che potrebbero danneggiare le basse vie respiratorie, oltre all'attività respiratoria e olfattiva che ricoprono, svolgono anche un'importante ruolo nel filtrare, riscaldare e umidificare l'aria introdotta, prima che arrivi alle basse vie respiratorie. Anatomicamente le cavità nasali si possono suddividere in tre regioni: vestibolo, regione olfattiva e regione respiratoria.

Il vestibolo nasale rappresenta la regione più anteriore delle cavità nasali, all'interno delle narici, presenta nell'adulto un'area di superficie pari a 0,60 cm^2 . All'interno del vestibolo sono presenti i vibrisse, formazioni pilifere che hanno lo scopo di trattenere particelle inalate; in tale porzione nasale la superficie interna è formata da epitelio squamoso ed epitelio cheratinizzato con presenza di ghiandole sebacee, la struttura del vestibolo conferisce una elevata resistenza all'ingresso di sostanze tossiche, ma allo stesso modo rende difficile l'assorbimento di farmaci in questa regione.

Tabella I. Confronto tra somministrazione nasale di farmaci e altre vie somministrazione (da Dhakar, 2011 ⁶, mod.).

| Caratteristiche principali Vie somministrazione | Nasale | Orale | Endovena |
|--|--------|-------|----------|
| Rapido assorbimento | Si | No | Si |
| Alti livelli plasmatici | Si | No | Si |
| Automedicazione | Si | Si | No |
| Tollerabilità | Alta | Alta | Bassa |
| Primo passaggio epatico | No | Si | No |
| Superamento barriera ematoencefalica | Si | No | No |
| Degradazione di farmaci peptidici | Bassa | Alta | No |
| Compliance | Alta | Bassa | Alta |
| Impiego di risorse accessorie | Bassa | Bassa | Alta |

Posteriormente al vestibolo, attraverso l'atrio, si arriva alla regione nasale respiratoria che risulta suddivisa in tre conche: superiore, media e inferiore, separati tra di loro lateralmente dai turbinati, superiore, medio e inferiore.

La mucosa nasale respiratoria è costituita da epitelio pseudostratificato, composto da cellule cilindriche, calciformi contenenti muco e cellule basali; tale epitelio poggia su uno strato di lamina propria contenente numerosi vasi sanguigni. L'epitelio respiratorio nasale è ricoperto, sulla superficie apicale, da numerosi microvilli (300 per cellula) che terminano con delle fini proiezioni chiamate cilia. I microvilli si muovono all'interno di uno strato di muco, suddiviso in una fase "sol" a bassa viscosità che circonda la base, e uno strato "gel" a maggiore viscosità che ricopre gli apici delle cilia. Le cilia, muovendosi in modo coordinato a varie frequenze, con i loro battiti permettono, attraverso un rapido movimento in avanti che ne comporta l'allungamento, e un lento movimento di ritorno, dove le cilia ricurve scorrono nella fase "sol", il trasporto di muco attraverso le cavità nasali fino all'esofago a una velocità di circa 5 mm/min. La viscosità del muco è in parte determinata da una glicoproteina secreta dall'epitelio ciliato respiratoria, che si chiama mucina. Lo strato di muco ha uno spessore di appena 5 µm, ed è costituito dal 95% da acqua, 2,5-3% da mucina e per il 2% da elettroliti, proteine, lipidi, enzimi. Svolge pertanto una importante azione protettiva non solo fisica, ma anche enzimatica. Tale meccanismo si realizza con il sistema di clearance muco-ciliare.

In corso di processi patologici, come evidenziato da studi di gamma-scintigrafia, si è osservata notevole variazione del processo di clearance muco-ciliare: in presenza di congestione nasale l'attività di clearance diventa quasi nulla, mentre in presenza di rinorrea, attraverso studio sulla clearance dell'albumina, si è dimostrato una maggiore rapidità di rimozione del muco.

La regione olfattoria si trova nella parte superiore delle cavità nasale, estendendosi al setto e alle pareti laterali. La mucosa olfattiva, come quella respiratoria, è costituita da epitelio pseudostratificato, ma contiene cellule con recettori specifici olfattivi che svolgono importanti ruoli nella percezione degli odori: alcune ghiandole (di Bowman) producono un secreto che funziona da solvente per le sostanze odorose^{2,3}.

Nonostante la via intranasale rappresenti una via di

somministrazione facilmente accessibile per numerosi farmaci, è necessario che la somministrazione avvenga considerando diverse variabili. Il primo ostacolo è rappresentato dalla regione vestibolare, infatti la regione delle valvole nasali rappresenta il sito anatomicamente più ristretto, collocato posteriormente alle cavità nasale; inoltre il flusso d'aria attraversa tale regione tramite un decorso ad angolo retto che genera un flusso turbolento; in tale modo la maggior parte delle particelle si depositano sul terzo anteriore delle cavità nasali senza raggiungere il meato medio o turbinato superiore, o gli stessi seni nasali, regioni-target delle patologie delle alte vie respiratorie, quali soprattutto le sinusiti. Il meato medio rappresenta il principale sito di drenaggio dei seni mascellari, etmoidali e frontali in quanto si trova in prossimità dell'ostio del seno mascellare; il diametro di quest'ultimo, in soggetti sani risulta essere di soli 3-5 mm, con una riduzione in corso di patologia infiammatoria. Questo comporta una ulteriore difficoltà nel raggiungimento in tale sede delle particelle inalate. Un'altra condizione che può ostacolare la somministrazione di un farmaco è il flusso all'interno delle cavità nasali: il flusso di aria penetra in maniera turbolenta, le particelle seguendo il flusso vorticoso impattano sul pavimento nasale, lontano dalle regioni superiori che permettono l'accesso alla regione olfattoria e ai seni paranasali⁴.

Attraverso l'utilizzo di metodiche di gamma-scintigrafia, è stato dimostrato che il superamento della regione delle valvole nasali avviene per le piccole particelle che presentino un diametro medio di 6 µm. La maggior parte degli spray nasali in commercio erogano particelle di dimensioni comprese tra 45 e 60 µm ad alta velocità, tali da impattare contro la prima porzione nasale, quella vestibolare, dove si depositano in quota non trascurabile.

Ulteriore barriera da superare è il meccanismo di clearance muco-ciliare: il farmaco deve permanere a contatto con la mucosa nasale per un tempo sufficiente per essere assorbito prima della rimozione da parte del sistema di clearance muco-ciliare: in media un farmaco viene rimosso dal rinofaringe in circa 10-30 minuti dalla somministrazione. L'assorbimento di un farmaco dipende, oltre che dalle caratteristiche del farmaco stesso (composizione chimica, idrosolubilità) e dalle proprietà delle formulazioni somministrate (viscosità, pH, utilizzo di microsfele, liposomi, ecc.), dalla fisiologia dei meccanismi di clearance della mucosa nasale

(enzimatici e meccanici tramite MCC) e dalle sue modificazioni in corso di patologie che ne alternino la funzione (Tab. II).

Atomizzazione e nebulizzazione: differenze

Gli atomizzatori rappresentano il primo modello di dispositivi per l'aerosolterapia. La trasformazione della massa liquida in particelle di piccole dimensioni è nota come atomizzazione. Questa dispersione di fase richiede energia per aumentare l'ampiezza della superficie della massa liquida e per trasportare il liquido atomizzato. La base dell'atomizzazione a getto d'aria consiste nell'interazione tra un flusso di aria a elevata velocità e un flusso di liquido che si muove in modo relativamente più lento. La fase liquida è dispersa nella fase gassosa e convertita in piccole particelle. Le forze fisiche che governano questo processo sono la tensione superficiale e la viscosità, contrapposte alle forze aerodinamiche. Queste ultime agiscono sulla superficie liquida per indurre la disgregazione, esercitando una forza esterna sulla massa liquida. La quantità di energia necessaria e il modo in cui essa agisce sul liquido sono fattori in grado di influenzare la dimensioni delle goccioline.

Differenti sono i metodi di atomizzare un liquido, la classificazione si basa sul tipo di energia utilizzata, trasferita al liquido: atomizzazione centrifuga (rotatoria), pneumatica (aria-assistita), ad alta pressione, effervescenza, a ultrasuoni ed elettrostatica.

I nebulizzatori pneumatici si differenziano dagli atomizzatori per la loro capacità di riciclo del liquido e

per l'utilizzazione di uno o più deflettori che bloccano lo spruzzo primario che fuoriesce. Il ciclo di liquido e la presenza dei deflettori sono utili a controllare le dimensioni, la velocità e il volume del flusso dell'aerosol in uscita. Pertanto, l'aerosol in uscita dal nebulizzatore contiene particelle le cui dimensioni rientrano in un range che permette un'adeguata penetrazione polmonare.

Nuovi dispositivi per la nebulizzazione quali aerosol a membrane pulsatili, sistemi a dispersione controllata di particelle (CPD), dispositivi a flusso bidirezionale, potranno in futuro permettere il superamento dei limiti degli attuali dispositivi per la nebulizzazione delle formulazioni per la somministrazione intranasale.

Dispositivi per la somministrazione intranasale

Lo studio delle caratteristiche anatomiche e funzionali risulta essere necessario per una più adeguata somministrazione di farmaci attraverso l'impiego e la scelta di dispositivi atti a tale scopo; il dispositivo utilizzato può comportare una minor quota di farmaco inalato in quanto, a parità di molecola e a parità di dosaggio, il dispositivo scelto o la formulazione utilizzata comportano una differente biodisponibilità e quindi una variabilità nell'efficacia terapeutica.

Sono disponibili attualmente diversi meccanismi attraverso cui erogare farmaci in sede intranasale, pertanto è possibile somministrare farmaci in fase acquosa, in polvere o mediante uso di propellenti (pMDI ovvero *pressurized metered-dose inhalers*). La maggior parte di tali dispositivi sono stati "prestati" da altri utilizzi,

Tabella II. Fattori coinvolti nella somministrazione intranasale.

| Farmaco | Paziente | Dispositivo |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Proprietà chimico-fisiche • pH • Osmolarità • Viscosità (soluzioni) • Densità (polveri) • Concentrazione • Volume • Interazioni del farmaco con il muco • Compatibilità con device • Presenza di conservanti | <ul style="list-style-type: none"> • Anatomia nasale • Età • Clearance mucociliare • Patologie acute e/o croniche | <ul style="list-style-type: none"> • Affinità farmaco e device • Compatibilità con anatomia nasale • Riproducibilità della dose • Dimensioni delle particelle e velocità • Dinamica e geometria del rilascio del farmaco • Sito e modalità di deposito • Possibile rischio di contaminazione microbica • Facilità d'uso |

ovvero venivano già impiegati per la terapia aerosolica per patologie polmonari. Altri modelli, invece, sono stati progettati per la somministrazione intranasale.

La maggior parte delle formulazioni liquide erogate per la somministrazione nasale, sono soluzioni acquose ma possono essere somministrate anche sospensioni ed emulsioni. Le formulazioni liquide sono considerate più convenienti per le indicazioni topiche, in quanto contrastano la secchezza delle mucose che spesso accompagna le patologie croniche nasali. Gli spray tradizionali utilizzano come stabilizzatore della carica microbica, benzalconio cloruro o similari, che possono causare irritazioni alla mucosa e riduzione dei movimenti ciliari. La somministrazione può avvenire tramite pipette, cateteri di piccole dimensioni o tramite *squeeze bottles* o bottiglia da spremere utilizzati per prodotti decongestionanti topici da autoprescrizione (OTC). L'uso di tali dispositivi in età pediatrica, non risulta particolarmente agevole, poiché presentano una non semplice modalità di esecuzione (per le pipette la posizione della testa deve essere mantenuta in posizione antigravitaria), con problematiche inerenti alla dose effettivamente somministrata (dose e dimensioni particelle variabili in base alla forza applicata, possibile quota della formulazione rimanente nel catetere), non adeguato controllo della sterilità delle formulazioni erogate (negli *squeeze bottles* al momento di rilascio possibile aspirazione all'interno di microorganismi).

I dispositivi spray pre-dosati multidose sono i dispositivi più presenti in commercio, erogano un volume prestabiliti, riproducibili, generalmente pari a 100 µL per dose, le dimensioni delle particelle e la geometria del flusso presentano una certa variabilità in funzione delle formulazioni, dell'orifizio dell'erogatore e della forza applicata. Il liquido emesso viene sostituito da aria, e a volte sono necessari dei conservanti per prevenire la contaminazione batterica ⁵.

Dispositivi spray pre-dosati a dose singola

Tali dispositivi sono adatti a una somministrazione giornaliera e per trattamenti di lunga durata, però richiedono generalmente un *priming* in assenza di un controllo numerico delle dosi erogate.

Un semplice dispositivo a singola dose viene prodot-

to da LMA[®]. Il dispositivo è costituito da una siringa standard collegata a un atomizzatore spray; il collegamento avviene tramite una testina regolabile con angolatura massima di 180° che garantisce una buona aderenza e adattabilità alle narici, evitando dispersione del farmaco erogato. L'atomizzatore è rappresentato da uno spray collegato a un tappo soffice di forma conica; tale forma garantisce una buona tollerabilità durante la somministrazione, riducendo rischio di traumi accidentali in seguito a movimenti del capo. Il dispositivo, adattabile a ogni siringa, produce una fine dispersione di particelle delle dimensioni comprese tra 30 e 100 µm, che si realizzano quando il liquido viene spinto attraverso tale camera (Fig. 1).

La siringa del dispositivo viene tenuta con il secondo e terzo dito della mano, mentre lo stantuffo viene premuto dal pollice. Il meccanismo di pressione incorporato permette che la quantità erogata sia riproducibile a ogni pressione e tramite la siringa collegata è possibile quantificare la dose somministrata, riducendo gli sprechi di soluzione utilizzata grazie a un ridotto volume residuo (pari a 0,1 ml). A differenza di quanto avviene con dispositivi spray per la terapia della rinite, l'erogazione mediante MAD non causa fenomeni di epistassi. (Tab. III).

Le caratteristiche del dispositivo MAD fanno sì che la somministrazione avvenga in maniera sicura con una buona tollerabilità, attraverso l'uso di una siringa graduata si misura l'esatto volume e dose del farmaco somministrato, la testina ad angolatura regolabile ne permettono l'atomizzazione in ogni posizione; la preparazione del farmaco non richiede una tecnica sterile di preparazione, quindi risulta di facile gestio-



Figura 1. Atomizzazione con nasal MAD.

Tabella III. Caratteristiche del dispositivo nasal MAD.

| Nasal MAD | Caratteristiche | Somministrazione facile e rapida | Dose e volume costante | Atomizza in ogni posizione | Somministrazione di tutti farmaci in soluzione o sospensione |
|-----------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|
| | Benefici | Rapido ed efficace | Somministrazione controllata | Semplice impiego | Minimo utilizzo di risorse e spreco di farmaco |

ne per un *management* domiciliare. Il rapido assorbimento del farmaco erogato tramite MAD avviene tramite il contatto diretto con la mucosa respiratoria e olfattiva ⁶. Per la rapidità di assorbimento della via nasale, tale dispositivo trova già ampio utilizzo nella gestione di emergenze/urgenze e nella sedazione procedurale: farmaci come benzodiazepine (lorazepam, midazolam), sedativi/analgesici (quali fentanyl, ketamina, dexmedetomidina), anestetici (lidocaina) vengono somministrati per via nasale tramite MAD, evitando uso di aghi e quindi iniezioni, attraverso una via alternativa, sicura, non invasiva e di rapida esecuzione. Il farmaco viene somministrato alla più alta concentrazione, con volumi minimi pari a 0,5 ml per narice nel bambino, 1 ml nell'adulto. Prima della somministrazione occorre visionare le narici per valutare l'eventuale presenza di sangue e/o muco denso. Per le sedazioni procedurali mediche/odontoiatriche viene invitato il paziente a soffiare il naso, in tal modo l'assorbimento risulta essere ottimale; la dose preparata per il paziente viene somministrata metà per narice, in tal modo infatti si raddoppia la superficie della mucosa, garantendo un più rapido assorbimento ⁷⁻⁹. Vi sono diversi studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo locale per via nasale di acido ialuronico nelle patologie delle alte vie respiratorie. Varricchio et al. hanno dimostrato che la somministrazione intranasale di acido ialuronico, come trattamento coadiuvante, può migliorare l'efficacia della terapia antibiotica topica nelle rinfaringiti batteriche acute ¹⁰. Altri studi hanno dimostrato come tale trattamento migliori l'attività delle ciglia, riduca il numero di cellule infiammatorie presenti nella mucosa nasale, associati a quadri endoscopici che mostrano riduzione dell'ipertrofia adenoidea nei bambini con infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie e miglioramento della qualità di vita (riduzione dei giorni di malattia dei bambini in età prescolare e riduzione delle giornate lavorative perse dei genitori) ^{11 12}.

Una recente review ha dimostrato che il trattamento topico con acido ialuronico gioca un ruolo centrale in tutti i bambini che presentano malattie infiammatorie delle alte vie respiratorie con risultati positivi osservati frequentemente nei bambini con fibrosi cistica ¹³. Una recente meta-analisi ha indicato come l'acido ialuronico si presenti come sicuro e ben tollerato, utile nelle fasi precoci nel post-intervento delle patologie nasali. Per la somministrazione di acido ialuronico associato a soluzione isotoniche o ipertoniche, il MAD rappresenta un ottimo dispositivo per le patologie delle alte vie respiratorie in età pediatrica ¹⁴. Con l'utilizzo di preparati sterili non è necessario utilizzare conservanti ed è possibile somministrare diverse soluzioni con associazioni di farmaci; recenti studi hanno valutato l'efficacia di farmaci steroidei nella terapia della sinusite cronica, con migliore efficacia e compliance al trattamento rispetto all'utilizzo di steroide mediante l'uso di dispositivi spray tradizionali. Neubauer et al. hanno analizzato gli effetti del fluticasone spray comparato alla budesonide somministrata tramite MAD nei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi, sottoposta a intervento chirurgico endoscopico: il gruppo trattato con budesonide ha presentato una maggiore riduzione del quadro di poliposi dopo 6 mesi ¹⁵. Manji et al. hanno inoltre valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con budesonide tramite MAD, nei pazienti con rinosinusite in assenza di poliposi nasale, risultato più efficace della somministrazione tramite spray e ugualmente sicuro nelle terapie a breve termine. Gli studi su terapie di lunga durata (> 3 mesi) con budesonide per via MAD nei pazienti con rinosinusite cronica, dimostrano la buona aderenza alla terapia con necessità di attento follow-up per la possibile comparsa di inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico ^{16 17}.

Conclusioni

Lo studio e la progettazione di nuovi dispositivi per farmaci nasali possono garantire un maggior impiego della via di somministrazione intranasale; al momento gli attuali dispositivi non garantiscono una ottimale tollerabilità da parte del paziente, con una conseguente scarsa aderenza alla terapia prescritta. Parimente sono necessari ulteriori studi riguardanti

nuove formulazioni che aumentino la biodisponibilità dei farmaci, attraverso per esempio sistemi-carried, formulazioni spray avanzate, sistemi di atomizzazione e nebulizzazione, per poter incrementare le possibilità terapeutiche della mucosa nasale, facilmente accessibile ma con caratteristiche peculiari, sia per terapie topiche che sistemiche di breve e lunga durata.

Bibliografia

- 1 Laube BL. Sinus drug delivery: science versus anecdotes. *Respiratory Drug Delivery RDD-Europe* 2007;1:159-68.
- 2 Pires A, Fortuna A, Alves G, et al. Intranasal drug delivery: how, why and what for? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009;12:288-311.
- 3 Kimbell JS, Segal RA, Asgharian B, et al. Characterization of deposition from nasal spray devices using a computational fluid dynamics model of the human nasal passages. *J Aerosol Med* 2007;20:59-74.
- 4 Kantar A. Targeting the nasal cavity in rhinitis and sinusitis. *Inter J Immunopat Pharm* 2010;23:67-9.
- 5 Djupesland P.G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinic perspective-a review. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3:42-62.
- 6 Dhakar RC. Nasal drug delivery: success through integrated device development. *J Drug Deliv Therap* 2011;1:2-7.
- 7 Cozzi G, Morabito G, Caddeo G, et al. Dexmedetomidina intranasale per la sedazione porcedurale. *Medico e Bambino* 2016;35:641-5.
- 8 Gilchrist F, Cairns AM, Leitch JA. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. *Anaesthesia* 2007;62:1262-5.
- 9 Surendar MN, Pandey RK, Saksena AK, et al. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study. *J Clin Pediatric Dent* 2014;38:255-61.
- 10 Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *Biol Regul Homeost Agents* 2014;28:537-43.
- 11 Montella S, Cantone E, Maglione M, et al. Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:303-8.
- 12 Macchi A, Castelnovo P, Terranova P, et al. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:127-35.
- 13 Casale M, Vella P, Moffa P, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;85:22-6.
- 14 Fong E, Garcia M, Woods CM, et al. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2017;131:2-11.
- 15 Neubauer PD, Schwam ZG, Manes RP. Comparison of intranasal fluticasone spray, budesonide atomizer, and budesonide respules in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis after endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol* 2016;6:233-7.
- 16 Thamboo A, Manji J, Szeitz A, et al. The safety and efficacy of short-term budesonide delivered via mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:397-402.
- 17 Manji J, Singh G, Okpaleke C, et al. Safety of long-term intranasal budesonide delivered via the mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; Feb 2 (Epub online).



Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019

Caterina Rizzo¹

e a cura della Commissione
Vaccini della SIAIP

Clementina Canessa²

Loredana Chini³

Bianca Laura Cinicola⁴

Giuliana Giardino⁵

Giovanni Rezza¹

Giovanni Simeone⁶

Viviana Moschese³

(coordinatore)

¹ Dipartimento Malattie Infettive,
Istituto Superiore di Sanità, Roma;

² Immunologia, Dipartimento di
Scienze della Salute, Ospedale
Pediatrico Anna Meyer, Università
di Firenze; ³ Immunologia e
Allergologia Pediatrica, Policlinico
Tor Vergata, Università degli
Studi di Roma "Tor Vergata";

⁴ Dipartimento di Pediatria e
Neuropsichiatria Infantile Policlinico
Umberto I Sapienza Università di
Roma; ⁵ Dipartimento di Scienze
Mediche Traslazionali - Sezione
Pediatria, Università Federico II,
Napoli; ⁶ Pediatra di Libera Scelta,
Mesagne, Brindisi

**Parole chiave: vaccinazioni,
malattie prevenibili da
vaccino, calendario vaccinale**

Corrispondenza

Caterina Rizzo

Dipartimento Malattie Infettive,
Istituto Superiore di Sanità, Roma
E-mail: caterina.rizzo@iss.it

Abstract

Publicato il 18 febbraio 2017 in Gazzetta Ufficiale, il nuovo Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019, è stato approvato il 19 gennaio scorso in Conferenza Stato-Regioni. La novità del Piano è rappresentata dal fatto che tutti i vaccini contenuti nel nuovo calendario vaccinale sono stati inseriti nella lista dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Grazie alla stretta collaborazione tra tutte le istituzioni coinvolte nelle strategie vaccinali (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco e Regioni), nonché con le società scientifiche maggiormente attive nel campo delle vaccinazioni (Società Italiana di Igiene - Siti, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - Fimmg, Federazione Italiana Medici Pediatri - Fimp, Società Italiana di Pediatria - SIP) si è potuto costruire un percorso che porterà ad una serie di importanti sfide per tutti gli operatori sanitari coinvolti.

A gennaio 2017 è stato approvato il nuovo Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019 (PNPV) ed il 18 febbraio è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale ¹. Il PNPV, e il relativo Calendario vaccinale (Tab. I), hanno come scopo primario quello di armonizzare le strategie vaccinali nelle diverse regioni, al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, i benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva. Nel PNPV sono state individuate 5 priorità:

- mantenere lo stato *Polio free*;
- perseguire gli obiettivi del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) e rafforzare le azioni per l'eliminazione;
- garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni, l'accesso ai servizi e la disponibilità dei vaccini;
- prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e con bassa copertura vaccinale;
- elaborare un piano di comunicazione istituzionale sulle vaccinazioni.

Nel Piano vengono declinati vari obiettivi specifici, inclusi quelli di copertura vaccinale per tutte le vaccinazioni inserite in calendario.

In particolare, il nuovo calendario comprende vaccinazioni per le quali sono da anni previsti programmi nazionali di immunizzazione (le vaccinazioni contro difterite, tetano, polio, epatite B, *Haemophilus influenzae b*, pertosse, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, meningococco C nei nuovi nati, HPV nelle ragazze undicenni e influenza nei soggetti di età ≥ 65 anni) e quelle per le quali, fino ad oggi, esistevano esperienze regionali (le vaccinazioni anti-meningococco B, anti-rotavirus e anti-varicella nei nuovi nati; la vaccinazione anti-Hpv nei maschi undicenni; la vaccinazione anti-meningococcica tetravalente Acwy135 e il richiamo anti-polio con Ipv negli adolescenti; le vaccinazioni anti-

pneumococcica nei sessantacinquenni e anti-Zoster nei cinquantenni).

Un'importante novità è anche rappresentata dal fatto che tutti i vaccini contenuti nel nuovo calendario previsto dal PNPV sono stati inseriti nella lista dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)², pertanto la popolazione appartenente a specifiche fasce di età e a maggior rischio ha il diritto a usufruire gratuitamente di tutte le vaccinazioni elencate nel PNPV. L'offerta vaccinale gratuita rappresenta un'opportunità di salute per tutti i cittadini e quindi le differenze tra le Regioni saranno superate. Il nuovo Piano ha, infatti, l'obiettivo di eliminare queste differenze attraverso un'offerta vaccinale aggiornata e uniforme rispetto ai nuovi vaccini già in uso in alcune Regioni, ma non adottati da altre.

Il successo dei programmi vaccinali si fonda sul raggiungimento e il mantenimento delle coperture vaccinali a livelli tali da consentire di controllare e/o eliminare la diffusione delle malattie infettive prevenibili con la vaccinazione sull'intero territorio nazionale. Pertanto, il mancato raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali efficaci e la diversificazione delle strategie vaccinali tra le Regioni non hanno fino ad oggi permesso di raggiungere gli obiettivi necessari, come nel caso del morbillo e della rosolia congenita.

La Legge costituzionale recante "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione" (art. 117), prevede che lo Stato formuli i principi fondamentali in materia di strategie vaccinali, ma non intervenga sulle modalità di attuazione di principi e obiettivi, perché ciò rientra nella competenza esclusiva delle Regioni. Pertanto, per facilitare ulteriormente il processo di attuazione del PNPV nelle diverse regioni, il 9 marzo 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato una Circolare concordata con le regioni stesse³, in cui si sono

definite alcune priorità di introduzione dell'offerta attiva dei nuovi vaccini introdotti ed i relativi obiettivi di copertura vaccinale da raggiungere per anno. Tali obiettivi di copertura sono stati richiesti gradualmente per permettere alle regioni di adeguare l'organizzazione logistica dei servizi vaccinali alla nuova offerta (in termini di reperimento e disponibilità dei nuovi vaccini introdotti per soddisfare il fabbisogno necessario per l'utenza prevista, di organizzazione della chiamata attiva e di registrazione delle vaccinazioni). Inoltre, la Circolare, oltre a ribadire, alla luce della attuale normativa, gli obblighi per genitori, medici, scuole e Asl, fornisce indicazioni sulla *governance* delle attività vaccinali, sul monitoraggio degli obiettivi del piano e sull'impatto delle strategie vaccinali, sulle procedure di approvvigionamento dei vaccini, e sulla opportunità di rafforzare la collaborazione con medici di medicina generale e pediatri di libera scelta per migliorare le coperture.

L'enorme lavoro fatto grazie alla stretta collaborazione tra tutte le istituzioni coinvolte nelle strategie vaccinali (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco e Regioni), nonché con le società scientifiche maggiormente attive nel campo delle vaccinazioni (Società Italiana di Igiene - Siti, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - Fimmg, Federazione Italiana Medici Pediatri - Fimp, Società Italiana di Pediatria - SIP) ha permesso di costruire un percorso che porterà ad una serie di importanti sfide per tutti gli operatori sanitari coinvolti per trasformare il piano in realtà: rendere l'accesso alla vaccinazione più semplice e consapevole, affinare e mettere in atto strategie di comunicazione per la popolazione e per gli operatori sanitari coinvolti, finalizzare la creazione di anagrafi vaccinali regionali, tutto questo per migliorare le coperture vaccinali.

Bibliografia

- ¹ Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- ² Ministero della Salute. I nuovi livelli essenziali di assistenza http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_2635_listaFile_itemName_0_file.pdf

- ³ Ministero della Salute. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null>

RIAP

vaccini



Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019

Per maggiori informazioni consultare

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf

oppure

www.epicentro.iss.it



| Vaccino | 0-30 gg | 3° mese | 4° mese | 5° mese | 6° mese | 7° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | → | 6° anno | 12-18 aa | 19-49 aa | 50-64 aa | >64 | Soggetti con condizione di rischio |
|--|---------|---------|--|---------|---------|---------|----------|----------|----------|---|---------|---------------------------------------|----------|--------------|---------------|--|
| Difterite Tetano Pertosse (DTPa) | | | | | | | | | | | | | | Ogni 10 anni | | Per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28a settimana) |
| Polio inattivato (IPV) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Epatite B | * | | | | | | | | | | | | | | | Epatite B: 3 Dosi; Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi; Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12) |
| Haemophilus influenzae tipo B (Hib) | | | | | | | | | | | | | | | | Per soggetti a rischio di tutte le età mai vaccinati in precedenza - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età |
| Pneumococco coniugato (PCV) | | | | | | | | | | | | | | | | PCV: fino ai 5 anni, poi PCV/PPSV |
| Pneumococco Polisaccaridico (PPSV) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Marbillo Parotite Rosolia Varicella (MPRV) | | | | | | | | | | | | | | | | 2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dell'età e dello stato immunitario verso le malattie è anche possibile la co-somministrazione del vaccino trivalente MPR con quello monovalente contro la varicella o l'impiego del tetraivalente MPRV |
| Varicella (V) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meningo C | | | | | | | | | | | | | | | | Ai soggetti ad aumentato rischio offrire, meningococco ACYW e meningococco B - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età |
| Meningo B | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meningo ACWY | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Papilloma virus (HPV) | | | | | | | | | | | | 2-3 dosi in funzione di età e vaccino | | | | |
| Influenza | | | | | | | | | | | | | | | Ogni stagione | Tutte le età, incluse le donne nel secondo e terzo trimestre di ogni gravidanza |
| Herpes Zoster | | | | | | | | | | | | | | | | A partire dai 50 anni di età |
| Rotavirus | | | 2-3 dosi in funzione del tipo di vaccino | | | | | | | | | | | | | |
| Epatite A | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 01° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente

caso clinico

Esiste ancora il dilemma dell'uovo e della gallina ...

Nadia Severini, Carmela Giancotta, Sara Esposito, Elena Carboni, Elisa Anastasio

U.O.C. Pediatria, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Francesco, **6 mesi**, giunge alla nostra osservazione nel gennaio 2013 per dermatite atopica.

Ha praticato allattamento misto dalla nascita fino al primo mese di vita quando, in seguito a comparsa di dermatite atopica, su prescrizione del suo pediatra di famiglia è passato ad una formula di soia, presentando poco dopo una reazione di tipo IgE-mediato, con rash, prurito e peggioramento della dermatite, senza coinvolgimento del tratto gastrointestinale.

Il suo pediatra, presupponendo un'allergia al latte, prescrive una formula a base di aminoacidi liberi con lieve, seppur transitorio, miglioramento del quadro clinico. L'anamnesi familiare non è contributiva per allergopatie ed entrambi i genitori non sono fumatori.

La madre reca in visione il referto di esami ematici effettuati il mese precedente che evidenziano ipereosinofilia (20% nella formula leucocitaria) e aumento delle IgE totali (205 U/ml), con IgE specifiche per alfa-lattoalbumina 0,73 kU/L (classe II), beta-lattoglobulina 1,05 (classe II) e caseina 0,51 (classe I).

All'EO il piccolo si presenta in condizioni generali discrete con soddisfacente accrescimento staturale-ponderale. È estremamente irritabile per il prurito intenso e continua a presentare dermatite atopica nelle sedi tipiche, più accentuata al volto. SCORAD Index: 65 – DA moderata-grave (Fig. 1).

Innanzitutto iniziamo lo svezzamento introducendo gradualmente le proteine del latte e sospendendo l'utilizzo di formula a base di aminoacidi liberi che non aveva prodotto risultati. Prescriviamo idratazione cutanea con emollienti associata ad applicazione topica di cortisonico potente sulle parti interessate, terapia con antistaminico di seconda generazione, integrazione di acidi grassi essenziali, vitamina D e *Lactobacillus salivarius*.

Consigliamo inoltre una profilassi ambientale antiacaro e abbigliamento in maglia di seta.

Nelle settimane successive la corretta esecuzione della terapia e l'ottima bonifica ambientale migliorano la sua sintomatologia (lo SCORAD Index scende a 37,5) pur persistendo il prurito notturno.

Esegue tampone cutaneo, positivo per *Staphylococcus aureus*.

Prescriviamo antibiotico terapia sistemica, tocature con eosina, detersione di breve durata con aggiunta di clorexidina diluita e continuiamo cortisonico topico. Dopo qualche giorno passiamo allo step successivo con la prescrizione di pimecrolimus, off label in questa fascia d'età.

Dopo tre settimane di terapia la dermatite migliora (SCORAD Index: 22) (Fig. 2) e tale regressione perdura nel tempo, sebbene vengano segnalati episodi di lieve entità specie in corrispondenza delle variazioni climatiche. Le IgE totali sono 684,8 UI/ml e le IgE specifiche per inalanti sono negative.

All'età di **due anni** Francesco torna in ambulatorio presso il nostro centro: ha iniziato da qualche mese a frequentare l'asilo nido e riferisce frequenti episodi di broncospasma post virale e di tosse da sforzo. Prescriviamo cicli di fluticasone propionato e montelukast, come da linee guida. Non eseguiamo prick per la presenza di lesioni a livello cutaneo e facciamo un controllo laboratoristico che evidenzia IgE totali elevate (567,5 UI/ml) ed IgE specifiche positive per graminacee.



Figura 1. Tempo 0 (SCORAD Index: 65).

Dosiamo anche il TSLP sierico, che risulta elevato (3,9 ng/ml – v.n. 0,10-0,50).

Con il successivo anno scolastico riprendono gli episodi di broncospasmo post-infettivo dopo completo benessere nei mesi estivi sia dal punto di vista respiratorio che dermatologico.

All'età di **quattro anni** si aggiunge broncospasmo in primavera e anche in pieno benessere: eseguiamo i prick test che mostrano polisensibilizzazione verso acari, graminacee, olivo e parietaria (8 x 4 mm). Quest'ultimo nel Sud Italia è considerato un allergene perenne.

Tra il dire e il fare ...

Quello di Francesco è sicuramente un caso clinico che spesso si presenta alla nostra osservazione, ma prendiamo spunto per determinate considerazioni.

- Un bambino con dermatite atopica va messo a dieta solo quando si dimostra indiscutibilmente (TPO positivo verso l'alimento) che l'allergia alimentare sia la causa effettiva della sintomatologia cutanea.
- Nei pochi bambini in cui la dermatite atopica è la principale manifestazione dell'APLV, la formula sostitutiva di prima scelta è l'eHF anche se, a parità di costi, l'AAF può essere proposto.
- Il latte di soia, pur ammesso nella DA da allergia al latte vaccino, non è consigliato al di sotto dei sei mesi per l'elevato rischio di sensibilizzazione allergica.
- In alcuni studi la supplementazione con probiotici si è dimostrata efficace nei bambini con DA moderata o severa.
- Per quanto riguarda la profilassi anti-acaro, in particolare copri-cuscino e copri-materasso, è fortemente raccomandata nei pazienti sensibilizzati, anche dalle linee guida americane.
- Il tampone nasale non è stato eseguito perché l'antibiotico per os è risultato efficace nell'eradicazione dell'infezione stafilococcica e anche in considerazione dell'età < 12 mesi.
- Per quanto riguarda l'utilizzo di immunomodulatori topici, essi sono indicati in bambini con età superiore ai due anni non responsivi alla terapia corticosteroidica topica e che necessitino di un trattamento di lunga durata.
- Il TSLP è una citochina pro infiammatoria membro della famiglia dell'IL-2 in grado di promuovere la differenziazione dei linfociti virando verso una risposta di tipo Th2. Vari studi hanno dimostrato tramite biopsia cutanea un'espressione significativa del TSLP nelle lesioni acute e croniche di pazienti con dermatite atopica; pochi sono invece in letteratura gli studi effettuati su siero.

Francesco è rientrato in uno studio sulla correlazione tra valori sierici e malattie allergiche in corso c/o il nostro centro. Il valore francamente elevato del TSLP avrebbe potuto prevedere l'evoluzione verso l'asma? La familiarità era negativa ma le IgE totali erano elevate fin dall'età di quattro mesi. Quest'ultimo dato, sebbene molto discusso, potrebbe essere associato ad un elevato rischio di sviluppare asma.

Ulteriori studi sono necessari per individuare biomarkers validi e in grado di prevedere quali pazienti andranno incontro alla marcia atopica fornendo altresì indicazioni per strategie terapeutiche personalizzate.



Figura 2. Post trattamento con pimecrolimus (SCORAD Index 22).

Bibliografia di riferimento

Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J* 2016;9:35.

Galli E, Neri I, Barone M, et al. Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". *RIAP* 2015;29(Suppl. 2):1-43.

Kim J, Kim BE, Lee J, et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin

predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1282-5.e1-4.

Niccoli AA, Artesi AL, Candio F, et al. Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:S34-S36.

Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327.



a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Carla Mastrorilli¹, Stefania Arasi^{2, 3}, Simona Barni⁴, Davide Caimmi⁵,
Pasquale Comberiatì⁶, Lucia Diaferio⁷, Umberto Pelosi⁸, Francesco Paravati⁹

¹ Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ² Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ³ Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, (Germania); ⁴ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁵ Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier (Francia); ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁷ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Ospedale Giovanni XXIII, Università degli Studi di Bari; ⁸ Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; ⁹ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

ALLERGIA ALLE ARACHIDI: approccio diagnostico

Epidemiologia e fonti allergeniche

L'allergia all'arachide è una delle allergie più frequenti in età pediatrica nei paesi occidentalizzati, con una prevalenza di 0,5-1,8%¹. Tali dati variano da paese a paese in linea con il consumo dell'alimento. Tale allergia diversamente da altre (latte e uovo) in genere non si risolve spontaneamente con l'età^{2,3}. I semi di *arachide* (dal greco *αραχίδα*), (*Arachis hypogaea*), appartengono alla famiglia delle *Fabaceae* o *Leguminosae*. Le arachidi si consumano più comunemente intere, *tostate* o fritte, in pasta (*burro di arachidi*), o sotto forma di *olio*. Hanno un alto valore proteico (25-30%) e contengono vari allergeni. La processazione sembra essere importante perché la tostatura ad alte temperature verosimilmente promuove la formazio-

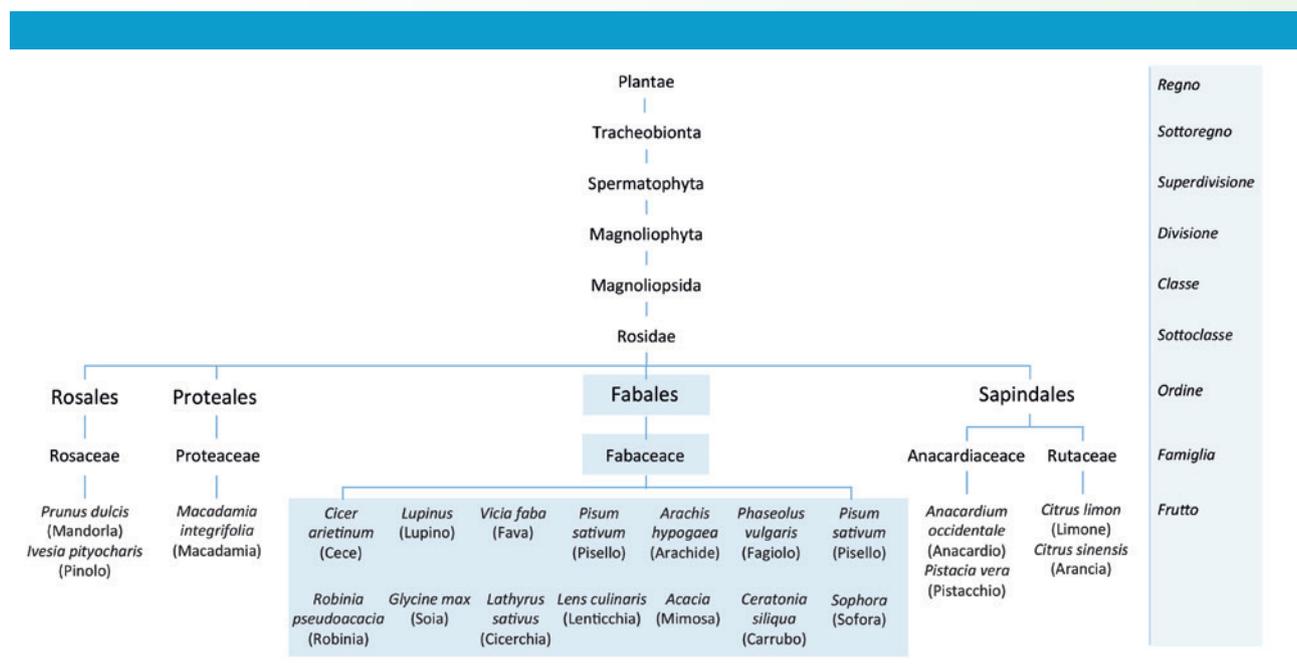


Figura 1. Classificazione tassonomica delle *Leguminosae*.

ne di aggregati proteici compatti che possono incrementarne l'allergenicità. Viceversa, altre modalità di cottura (ad esempio la bollitura) possono ridurre il grado allergenico. Le vie di sensibilizzazione sono l'ingestione, l'inalazione ed il contatto.

Molecole allergeniche

Gli allergeni delle arachidi ad oggi identificati sono 17⁴ ed appartengono a diverse famiglie proteiche che possono cross-reagire con membri delle *Leguminosae*, ma anche altri alimenti vegetali come la frutta a guscio. Si distinguono proteine di deposito (*seed storage proteins*, SSP), oleosine, defensine, proteine di trasferimento dei lipidi (*lipid transfer proteins*, LTP), *pathogenesis-related class 10 proteins* (PR-10) e profiline⁵ (Tab. I). Le proteine allergeniche, ad eccezione delle profiline e delle PR-10, sono stabili al calore e la loro allergenicità non risente delle tecniche di processazione alimentare; la sensibilizzazione a tali allergeni è in genere indipendente dalla sensibilizzazione ai pollini⁶. Considerata l'omologia di sequenza delle proteine e la loro presenza in frutti botanicamente correlati o non, IgE dirette verso allergeni diversi possono cross-reagire⁷. L'analisi delle IgE verso le componenti molecolari è particolarmente utile nell'algoritmo diagnostico dell'allergia alle arachidi, considerata l'alta prevalenza di sensibilizzazione ad Ara h 2 ed il suo precoce esordio⁸.

Rilevanza clinica

I sintomi clinici dell'allergia alle arachidi variano per severità e a seconda dei pattern di sensibilizzazione alle molecole allergeniche⁹ (Fig. 2).

Clinicamente si possono distinguere 3 pattern⁵:

A. Sensibilizzazione precoce ad allergeni stabili

Il paziente presenta IgE specifiche verso proteine allergeniche stabili (ad es. Ara h 1, 2, 3, 6, 7), soprattutto in bambini con eczema atopico e disfunzione della barriera cutanea. Le manifestazioni cliniche dopo l'ingestione dell'alimento sono spesso immediate e sistemiche (orticaria, vomito, wheezing, anafilassi).

B. Sensibilizzazione ad LTP

Ara h 9 (LTP) è considerato nei paesi mediterranei un allergene secondario in genere alla sensibilizzazione alla Pru p 3 della pesca. Il paziente può presentare reazioni sistemiche per la tipica stabilità termica e gastrica delle LTP.

Tabella I. Molecole allergeniche delle arachidi.

| Allergene | Nome biochimico / famiglia | Peso molecolare (kDa) | Stabilità termica |
|-----------|---|-----------------------|-------------------|
| Ara h 1 | Cupina (7S globulina) | 64 | Sì |
| Ara h 2 | Prolamina (2S albumina) | 17 | Sì |
| Ara h 3 | Cupina (11S globulina) | 60 | Sì |
| Ara h 5 | Profilina | 15 | No |
| Ara h 6 | Prolamina (2S albumina) | 15 | Sì |
| Ara h 7 | Prolamina (2S albumina) | 15 | Sì |
| Ara h 8 | Pathogenesis-related protein (PR-10) | 17 | No |
| Ara h 9 | Proteina di trasferimento dei lipidi 1 (LTP) | 9,8 | Sì |
| Ara h 10 | Oleosina | 16 | Sì |
| Ara h 11 | Oleosina | 14 | Sì |
| Ara h 12 | Defensina | 8 | - |
| Ara h 13 | Defensina | 8 | - |
| Ara h 14 | Oleosina | 17,5 | Sì |
| Ara h 15 | Oleosina | 17 | Sì |
| Ara h 16 | Proteina di trasferimento dei lipidi 2 (LTP2) | 8,5 | Sì |
| Ara h 17 | Proteina di trasferimento dei lipidi 1 (LTP1) | 11 | Sì |

C. Sensibilizzazione secondaria a molecole cross-reattive labili

Il paziente presenta sensibilizzazione primaria ad un polline e reagisce secondariamente per cross-reattività con molecole strutturalmente simili della famiglia delle PR-10 (ad es. Ara h 8 vs Bet v 1 della betulla) e delle profiline (ad es. Ara h 5 vs Phl p 12 delle graminacee). I sintomi sono lievi e generalmente localizzati a livello del cavo orale (sindrome orale allergica, SOA).

Diagnosi

L'algoritmo diagnostico dell'allergia IgE-mediata alle arachidi prevede un'anamnesi attenta e dettagliata raccolta con il genitore e/o il paziente. È importante ricevere informazioni sulle precedenti reazioni: numero di episodi, tolleranza all'alimento prima della/e reazione/i, sintomi e organi coinvolti, ingestione contemporanea di alimenti multipli o di più frutti a guscio, dose scatenante, tempo di esordio dei sintomi dall'assunzione, eventuali cofattori (esercizio fisico, farmaci anti-infiammatori non steroidei, alcool, infezioni), eczema atopico, pollinosi, trattamento e relativa risposta.

Qualora l'anamnesi deponga per sospetta allergia IgE-mediata, si valuterà la sensibilizzazione IgE con i prick test cutanei (skin prick test, SPT); in caso di negatività degli SPT, è possibile ricorrere alla tecnica del prick by prick (PbP) con l'alimento fresco, test più sensibile ma meno specifico. In alternativa agli SPT, si possono ricercare nel siero le IgE specifiche con estratto commerciale.

La ricerca delle IgE sieriche verso le specifiche componenti allergeniche molecolari (*component-resolved diagnosis*, CRD) permette di identificare la sensibilizzazione primaria alle arachidi con Ara h 2 (accuratezza diagnostica pari al 90-95%)⁹; predire la positività al test di provocazione orale (TPO) con gli allergeni Ara h 2 e Ara h 6 (Fig. 2). Inoltre, la determinazione delle IgE specifiche per Ara h 1/3 e Ara h 9 non è strettamente necessaria ma può essere utile per valutare il rischio di reazioni sistemiche nei rari casi Ara h 2 negativi.

D'altronde, in caso di relazioni dubbie tra sintomi riportati e risultati dei test è opportuno verificare la diagnosi mediante TPO con dosi crescenti fino alla dose proteica finale equivalente all'apporto medio giornaliero appropriato per età¹⁰. Rimane, pertanto, sempre valido il principio secondo cui resta al medico contestualizzare i dati di laboratorio e integrarli nell'algoritmo diagnostico caso per caso.

Gestione terapeutica

Dopo conferma diagnostica, viene richiesto uno stretto evitamento dei prodotti contenenti arachidi che non può prescindere da una attenta lettura delle etichette alimentari. I pazienti devono essere sempre muniti di kit di emergenza personalizzato, che può comprendere adrenalina auto-iniettabile, antistaminici, corticosteroidi e broncodilatatori. Nello specifico, la prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile nei soggetti con allergia alle arachidi è un'indicazione assoluta nei casi di storia di anafilassi, relativa se precedente reazione moderata/lieve. Non sono disponibili attualmente in commercio prodotti per l'immunoterapia specifica per arachide.

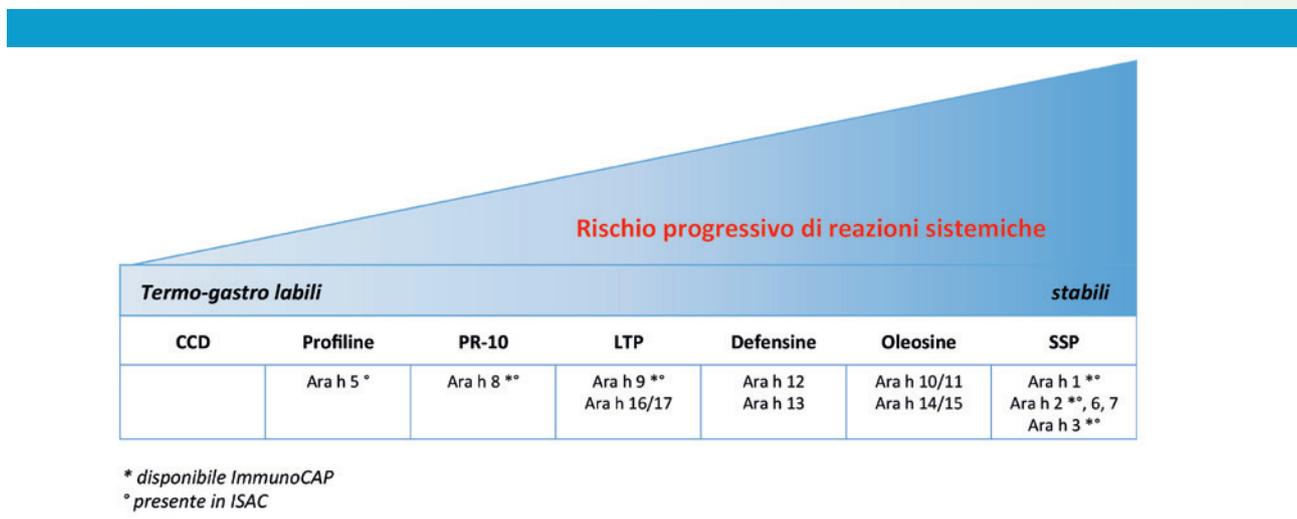


Figura 2. Rischio clinico correlato allo spettro di sensibilizzazione alle molecole allergeniche delle arachidi.

Glossario

Profiline: proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche, con ampia omologia e cross-reattività (sia tra i pollini, sia tra pollini e alimenti vegetali o latex). Le profiline sono termolabili, sensibili alle proteasi e danno luogo prevalentemente a sindrome orale allergica (SOA) dopo ingestione di alimenti vegetali. Gli alimenti più frequentemente coinvolti sono: melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro. In commercio è presente un prick test cutaneo ad alto contenuto di profilina di palma da dattero (Pho d 2). La determinazione delle IgE specifiche verso alcune profiline (ad esempio Bet v 2 della betulla, Phl p 12 del *Phleum pratense*, Hev b 8 del lattice, Mer a 1 della *Mercurialis annua*) può essere eseguita con il CAP (Phadia) e/o con il test ISAC.

Pathogenesis-related class 10 proteins (PR-10): proteine difensive prodotte in risposta a stimoli infettivi e abiotici (ormonali, traumatici e climatici). Le proteine di riferimento sono Bet v 1, allergene maggiore del polline della betulla, ed i suoi omologhi, presenti nei pollini degli alberi dell'ordine delle *Fagales* (nocciolo [Cor a 1], ontano [Aln g 1]), responsabili di sintomi respiratori. Gli omologhi negli alimenti vegetali appartengono alle *Rosaceae* (mela [Mal d 1], pesca [Pru p 1] ecc.), *Apiaceae* (sedano [Api g 1], carota [Dav c 1]), *Fabaceae* (soia [Gly m 4], arachide [Ara h 8]) e nocciola [Cor a 1]. Tali alimenti possono essere causa di SOA, ad eccezione di Gly m 4 della soia che può causare sintomi sistemici.

Proteine di trasferimento dei lipidi (lipid transfer proteins, LTP): proteine capaci di trasferire lipidi tra vescicole e membrane, vengono classificate in 2 sottofamiglie, LTP1 (9 kDa) e LTP2 (7 kDa). Sono presenti in pollini, nei semi e nella buccia di frutta e vegetali, e molto frequenti nel Sud Europa. Tali allergeni sono molto stabili e resistenti alla cottura e alle proteasi digestive; pertanto, le reazioni cliniche sono spesso sistemiche e severe, in particolare quando non associate a pollinosi. La proteina di riferimento è Pru p 3 della pesca, che gioca il ruolo di induttore nella sensibilizzazione ad altre LTP. Gli omologhi negli alimenti vegetali sono presenti ad esempio nella mela (Mal d 3), pomodoro (Lyc e 3), noce (Jug r 3), nocciola (Cor a 8), arachide (Ara h 9) e grano (Tri a 14). Proteine omologhe nei pollini si trovano ad esempio in artemisia (Art v 3), parietaria (Par j 2) ed ulivo (Ole e 7).

Proteine di deposito (seed storage proteins, SSP): gruppo eterogeneo di proteine appartenenti a due superfamiglie: Cupine (globuline 7S e 11S) e Prolamine (albumine 2S), designate in base al coefficiente di sedimentazione. Sono gli allergeni predominanti dei semi e del guscio, notevolmente stabili al calore e alle proteasi, per cui la sensibilizzazione verso le SSP è considerata un importante marker di possibile reazione sistemica grave.

Bibliografia

- 1 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-73.
- 2 Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
- 3 Calamelli E, Caffarelli C, Ricci G. Peanut sensitization profiles in Italian children and adolescents with specific IgE to peanuts. *Biomed Res Int* 2013;2013:170452.
- 4 Available from: www.allergen.org.
- 5 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- 6 Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivity of peanut allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:426.
- 7 Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. *Allergy* 2015;70:265-74.
- 8 Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
- 9 Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015;70:391-407.
- 10 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.

caso clinico

Dermatite atopica moderata: descrizione di un caso clinico

Lucia Caminiti, Jlenia Fresta, Giuliana Del Campo, Ilenia Panasiti, Andrea Barbalace,
Giorgia Pepe, Giuseppe Crisafulli, Giovanni B. Pajno

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS Allergologia
Pediatrica Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Descriviamo il caso clinico di una bambina di 9 anni, seguita dal 2008 presso la nostra Unità Operativa di Allergologia Pediatrica di Messina, per un quadro di dermatite atopica (DA) di grado moderato, esordito all'età di sei mesi, associato ad asma allergico con sensibilizzazione ad acari e parietaria.

Nel corso degli anni, la bambina, V. N., durante le fasi di riacutizzazione, ha praticato regolare trattamento cutaneo: terapia topica con corticosteroidi (CST) ed emollienti associati a terapia antistaminica, con risposta nel complesso soddisfacente.

Il mantenimento delle funzioni della barriera cutanea è infatti riportato in tutte le linee guida dalle principali società scientifiche mondiali come trattamento di base nell'algoritmo terapeutico della dermatite atopica¹. I CST, farmaci ad azione antinfiammatoria in grado di ridurre anche il prurito, sono tuttora ritenuti il trattamento farmacologico cardine e di prima scelta della DA^{1,2}.

Gli antistaminici orali di nuova generazione, che agiscono con un meccanismo competitivo bloccando gli effetti della stimolazione dei recettori H1 (vasodilatazione, eritema, edema) e presentano azione antiinfiammatoria a vari livelli, compaiono da sempre nelle proposte di schemi terapeutici e nelle linee guida per il trattamento della DA. La loro utilità effettiva, tuttavia, è oggetto di controversie ma in tutte le pubblicazioni il loro uso viene "tollerato", o quantomeno "permesso", per brevi periodi³.

Nel febbraio 2017, la piccola giunge nuovamente alla nostra osservazione per una riacutizzazione delle manifestazioni cutanee con PO-SCORAD (*Patient Oriented-ScORing Atopic Dermatitis*) pari a 83,5 (*lesioni a carattere eritemato-crostoso con aree fissurate a livello palpebrale, ragadi auricolari bilateralmente, manifestazioni eritemato-desquamanti con secrezioni giallo-squamose essudanti al collo, diffuse lesioni eritemato-desquamanti, lichenificate agli arti superiori e inferiori, cavi poplitei e pieghe antecubitali, fissurazioni alle mani*) tali da richiedere ricovero presso il nostro reparto di Pediatria (Figg. 1-3).

La bambina riferiva un prurito intenso, quasi "implacabile" e disturbi importanti del sonno che inficiavano la sua qualità di vita. Durante la degenza è stato eseguito esame ematochimico di primo livello, nella norma, tampone faringotonsillare risultato negativo e tampone cutaneo al collo e alle mani con riscontro di *S. aureus*. Le infezioni cutanee nei pazienti affetti da DA, così come riportato



Figura 1.



Figura 2.

in letteratura, sono più frequentemente causate da *S. aureus*, *S. pyogenes* e dal virus *H. simplex* (HSV). In questi pazienti la prevalenza della colonizzazione cutanea e/o nasale da parte di *S. aureus* varia dal 60 al 100%, mentre nei soggetti controllo senza DA varia dal 5 al 30%; è segnalata inoltre una correlazione fra colonizzazione batterica e severità della dermatite ^{4,5}.

Alla luce del quadro clinico e della scarsa risposta al trattamento topico convenzionale, abbiamo deciso di associare alla wet wrap therapy (WWT), una terapia antibiotica mirata per via generale (amoxicillina/clavulanato a 50 mg/kg/die) e steroidi per os (prednisone 1mg/kg/die per 4 giorni).

La *wet-wrap therapy* (WWT), o medicazione umida, consiste nell'applicazione topica di corticosteroidi a media potenza, miscelato con crema idratante, cui segue bendaggio successivo con doppio strato di garze o tubolari, di cui il primo strato è inumidito, mentre il secondo rimane asciutto.

Tale pratica è indicata nelle forme di DA grave o resistente ai trattamenti topici di prima scelta, molto pruriginosa e in pazienti con età > 6 mesi. Vengono utilizzati steroidi topici diluiti con emollienti al 10%, per un breve periodo di tempo, variabile dai 2 ai 14 giorni ⁶. Questo tipo di trattamento è efficace e ben tollerato, nondimeno in alcuni casi, sembra essere associato ad un numero significativamente maggiore di infezioni cutanee ed aumentati livelli di conte batteriche cutanee ^{7,8}. Una prolungata soppressione dell'asse ipofisi-surrene o un ritardo della crescita, non sembrano invece essere associate con il trattamento a breve termine con wet wrap ⁹.

I corticosteroidi sistemici hanno un ruolo limitato solo alla gestione terapeutica della DA grave o in casi di riacutizzazioni acute di difficile controllo, ma il loro uso a lungo termine, specie nei bambini, deve essere evitato, anche per il loro effetto rebound alla sospensione ¹⁰. Tuttavia, brevi cicli di terapia possono essere proposti in situazioni molto particolari, come nelle riacutizzazioni gravi che colpiscono diffusamente la superficie corporea con prurito intenso, nelle fasi di transizione per l'inserimento a breve termine di immunomodulatori sistemici non steroidei o in presenza di co-morbidità, come nelle severe esacerbazioni dell'asma ¹⁰.

Il trattamento con antibiotici sistemici nei casi di infezione da *S. aureus* va riservato solo in presenza di una chiara infezione batterica. La sola presenza di colonie di batteri in assenza di segni clinici di infezione cutanea non rappresenta infatti una indicazione all'utilizzo dell'antibiotico sistemico così come l'utilizzo di un tampone cutaneo non è necessario di routine per la scelta dell'antibiotico. Le sovra-infezioni batteriche possono essere trattate *per os* con un beta-lattamico per 7-14 giorni. La prima scelta farmacologica è rappresentata dalla flucloxacillina (presente in Italia solo in compresse) o in alternativa, dalla amoxicillina e ac. clavulanico o da cefalosporine attive sullo *S. aureus* di I o II generazione, come cefurossima e cefixima. Nei soggetti allergici ai beta lattamici si possono utilizzare la clindamicina oppure i macrolidi anche se diversi studi hanno riportato la possibilità che lo SA sia resistente ai macrolidi ¹¹.

V. N. ha proseguito la WWT per un totale di 7 giorni con un notevole miglioramento delle manifestazioni cutanee (PO-SCORAD pari a 15,2) (Figg. 4-6).

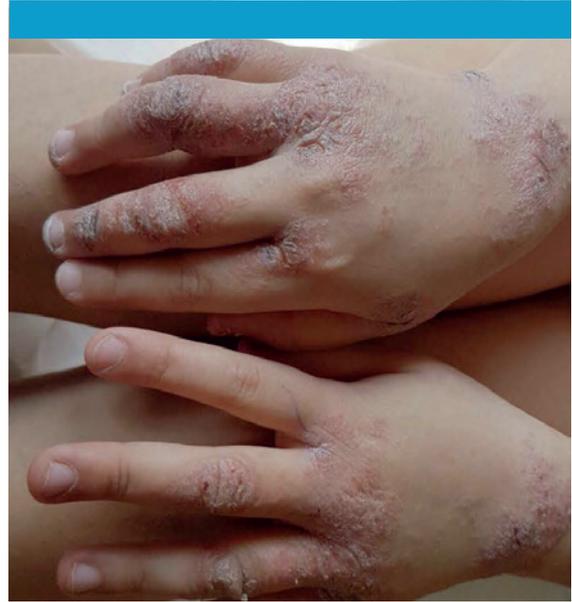


Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.



Figura 6.

Conclusioni

Come è noto, la DA è una malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-ricidivante, caratterizzata da una alterata funzione della barriera cutanea che appare xerotica, infiammata, con tendenza ad andare incontro ad infezioni, più spesso di natura batterica. L'obiettivo del trattamento è pertanto quello di ricomporre l'integrità cutanea attraverso una adeguata idratazione, di controllare l'infiammazione mediante l'uso di creme cortisoniche e nelle forme più gravi mediante l'uso di corticosteroidi sistemici. Nei casi di sovrainfezione batterica il trattamento della DA deve inoltre comprendere l'utilizzo di antibiotici mirati. La letteratura, come pure l'esperienza degli autori, suggerisce che la WWT svolge un importante ruolo nel trattamento acuto della gestione della DA moderato-grave. L'educazione dei pazienti e degli operatori sanitari è fondamentale per il successo della WWT che dovrebbe essere considerata come una fondamentale opzione nei casi di mancata risposta al trattamento topico convenzionale.

Bibliografia

- ¹ Galli E, Neri I, Barone M, et al. Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". RIAP 2015;29(Suppl. 2):1-43.
- ² LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016;138:325-34.
- ³ Nankervis N, Thomas KS, Delamere FM, et al. What is the evidence base for atopic eczema treatments? Br J Dermatol 2017; 176:910-27.
- ⁴ Baviera G, Maiello N, Galli E. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: which came first, the chicken or the egg? EMJ Dermatol 2015;3.
- ⁵ Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:65.
- ⁶ Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, et al. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:400-6.
- ⁷ Hindley D, Galloway G, Murray J, et al. A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema. Arch Dis Child 2006;91:164-8.
- ⁸ Schnopp C, Holtmann C, Stock S, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis – a vehicle-controlled trial. Dermatology 2002;204:56-9.
- ⁹ Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. Pediatr Dermatol 2012;29:24-7.
- ¹⁰ Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014;133:429-38.
- ¹¹ Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327.

Domande frequenti in Immuno-Allergologia: le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

La rubrica raccoglie le domande di immuno-allergologia più frequentemente formulate da parte dei medici. Le FAQ (*Frequently Asked Questions*) vengono inizialmente presentate sotto forma di quiz a risposta multipla per allenarci a scegliere quella giusta.

Quindi, voltando pagina, le Commissioni SIAIP competenti forniscono la risposta esatta allo specifico quesito ed una sintetica giustificazione basata sulle evidenze.

1) Nei pazienti con sovrainfezione batterica quale formulazione antimicrobica è da preferire?

- a) La crema è preferibile nelle forme essudanti mentre l'unguento nelle forme secche con componente desquamativa.
- b) L'unguento è preferibile nelle forme essudanti mentre la crema nelle forme secche con componente desquamativa.
- c) È indifferente.
- d) Dipende dalla sede da trattare.

2) Quali sono le infezioni più frequenti cui vanno incontro i pazienti con DA?

- a) Infezioni da *S. aureus*.
- b) Infezioni da *S. pyogenes*.
- c) Infezioni da virus *H. simplex* (HSV).
- d) Infezioni da *S. pneumoniae*.

3) Qual è lo schema terapeutico da seguire nei casi in cui si renda necessario l'utilizzo dell'antibatterico?

- a) Due volte al giorno con bendaggio laddove possibile, altrimenti tre volte al giorno per 7-10 giorni.
- b) Una volta al giorno con bendaggio per un totale di 15 giorni.
- c) Quattro volte al giorno per una settimana.
- d) Non è consigliato il bendaggio.

4) Nei casi di infezioni cutanee ricorrenti qual è l'atteggiamento consigliato?

- a) L'avvio di una terapia sistemica.
- b) L'esecuzione del tampone nasale e nei casi di positività l'applicazione di mupirocina nasale (2 appl/die per 5 giorni al mese) per 3-18 mesi.
- c) Una modifica del trattamento topico.
- d) Tutte le precedenti.

5) Per i ceppi resistenti ai trattamenti convenzionali qual è la terapia indicata come trattamento di seconda scelta?

- a) Gentamicina pomata.
- b) Rifampicina pomata.
- c) Retapamulina unguento.
- d) Benzoil perossido.

6) Qual è la sede corporea dove si tende a preferire gli immunomodulanti piuttosto che lo steroide topico per il rischio di effetti collaterali?

- a) Le palme dei piedi.
- b) Le palpebre e la sede inguinale.
- c) Le pieghe antecubitali.
- d) Tutte le precedenti.

7) La medicazione umida o wet-wrap therapy in che modo deve essere effettuata?

- a) Si effettua con un doppio strato di garze o tubolari, il primo dei quali rimane asciutto, mentre il secondo strato viene inumidito.
- b) Si può attuare nelle forme di DA grave o resistenti ai trattamenti topici di prima scelta.
- c) Può essere attuata solo in pazienti con un'età superiore ai 6 mesi di vita.
- d) Sono vere tutte le affermazioni.

8) Quale tra le seguenti affermazioni è errata a proposito della profilassi nei soggetti con DA?

- a) Le misure di profilassi antiacaro devono essere raccomandate sia ai pazienti sensibilizzati agli acari sia a quelli con quadro di DA non controllata dalla terapia topica.
- b) Ci sono forti evidenze in letteratura per raccomandare l'allontanamento di un animale domestico, se presente in casa, allo scopo di prevenire la comparsa di sensibilizzazione e DA.
- c) Nei pazienti con DA il contatto diretto con alcuni tessuti quali lana o nylon, rappresenta una fonte di irritazione per la forma rigida delle fibre, mentre l'utilizzo di tessuti più morbidi, quali la seta e il cotone, può favorire la riduzione dell'irritazione cutanea.
- d) La terapia termale può essere una possibile terapia adiuvante nella gestione a lungo termine della DA.

COMMISSIONE DERMATITE ATOPICA (coordinatrice Elena Galli)

1) Nei pazienti con sovrainfezione batterica quale formulazione antimicrobica è da preferire?

- a) La crema è preferibile nelle forme essudanti mentre l'unguento nelle forme secche con componente desquamativa.

La terapia antibiotica topica è indicata per il trattamento di infezioni batteriche monofocali o per impetiginizzazioni non estese, ma non in presenza di una semplice colonizzazione. La maggior parte degli antibiotici per uso topico sono disponibili in due formulazioni: crema e unguento. La crema è preferibile nelle forme essudanti, l'unguento nelle forme secche con componente desquamativa (eczemi microbici lichenificati). Acido fusidico e mupirocina sono gli antibiotici più indicati.

Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008;21:187-95.

Tang CS, Wang CC, Huang CF, et al. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis. *Pediatr Int* 2011;53:363-7.

2) Quali sono le infezioni più frequenti cui vanno incontro i pazienti con DA?

- a) Infezioni da *S. aureus*.

*Le infezioni cutanee nei pazienti affetti da DA sono più frequentemente causate da *S. aureus*, *S. pyogenes* e dal virus *H. simplex* (HSV). Nei pazienti affetti da DA la prevalenza della colonizzazione cutanea e/o nasale da parte di *S. aureus* varia dal 60 al 100%, mentre nei soggetti di controllo senza DA varia dal 5 al 30%; è segnalata inoltre una correlazione fra colonizzazione batterica e severità dell'eczema. Alcune delle tossine prodotte da *S. aureus* agiscono come superantigeni, inducendo l'attivazione massiva dei linfociti T e contribuendo ad aggravare o mantenere le lesioni cutanee. Le tossine inoltre sembrano indurre la produzione di IgE specifiche, l'attivazione di basofili e la conseguente cascata infiammatoria.*

Petry V, Liphnarski G, Bessa GR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol* 2014;53:731-5.

Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and Streptococcal superantigen exotoxin. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:422-46.

3) Qual è lo schema terapeutico da seguire nei casi in cui si renda necessario l'utilizzo dell'antibatterico?

- a) Due volte al giorno con bendaggio laddove possibile, altrimenti tre volte al giorno per 7-10 giorni.

L'acido fusidico e la mupirocina sono gli antibiotici più indicati e dovrebbero essere applicati 2 volte al giorno con bendaggio laddove possibile, altrimenti 3 volte al giorno, per 7-10 giorni. Poiché sono stati isolati ceppi di stafilococchi resistenti alla mupirocina, è consigliabile non prolungare la terapia oltre i 10 giorni. Nei bambini di età inferiore ad 1 anno si sconsiglia l'applicazione di mupirocina poiché mancano studi condotti su questa fascia d'età.

Bonamonte D, Belloni Fortina A, Neri L, et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereo* 2014;149:453-9.

Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and Streptococcal superantigen exotoxin. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:422-46.

4) Nei casi di infezioni cutanee ricorrenti qual è l'atteggiamento consigliato?

- b) L'esecuzione del tampone nasale e nei casi di positività l'applicazione di mupirocina nasale (2 appl/die per 5 giorni al mese) per 3-18 mesi.

La ricorrenza delle infezioni nei pazienti con DA è frequentemente associata a colonizzazione nasale da parte di S. aureus; in caso di positività del tampone nasale, si è dimostrata efficace la decolonizzazione con mupirocina nasale (previa esecuzione di antibiogramma) con 2 applicazioni al giorno in entrambe le narici per 5 giorni al mese, per un periodo variabile di 3-18 mesi.

Tang CS, Wang CC, Huang CF, et al. Antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus in children with atopic dermatitis. *Pediatr Int* 2011;53:363-7.

5) Per i ceppi resistenti ai trattamenti convenzionali qual è la terapia indicata come trattamento di seconda scelta?

- c) Retapamulina unguento.

Dal 2007 negli USA la retapamulina è approvata per uso pediatrico nei pazienti al di sopra dei 9 mesi di età per la terapia dell'impetigine da S. pyogenes e S. aureus resistente a meticillina. È disponibile in unguento e la sua efficacia in 5 giorni di terapia è paragonabile a quella dell'acido fusidico utilizzato più a lungo; tuttavia va riservata come trattamento di seconda scelta per ceppi resistenti ai trattamenti convenzionali. Si consigliano 2 applicazioni al giorno per 5 giorni.

Kircik LH. Efficacy and tolerability of retapamulin 1% ointment for the treatment of infected atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012;11:858-60.

Scangarella-Oman NE, Shawar RM, Bouchillon S, et al. Microbiological profile of a new topical antibacterial: retapamulin ointment 1%. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:269-79.

6) Qual è la sede corporea dove si tende a preferire gli immunomodulanti piuttosto che lo steroide topico per il rischio di effetti collaterali?

- b) Le palpebre e la sede inguinale.

Il più temuto tra gli effetti collaterali locali è l'atrofia cutanea. Il meccanismo attraverso cui si può indurre l'atrofia dipende da un lato dall'inibizione della proliferazione dei fibroblasti, dall'altro da una ridotta sintesi di collagene. La sede dove tale processo tende a manifestarsi più frequentemente è a livello palpebrale e la sede inguinale per il minor spessore cutaneo e di conseguenza il maggior assorbimento del cortisone. I TIMs sono infatti indicati in bambini di età superiore a 2 anni affetti da DA lieve/moderata (pimecrolimus) o moderata/severa (tacrolimus) che non siano responsivi alla terapia di prima linea con corticosteroidi topici o che presentino controindicazioni o effetti collaterali legati al loro utilizzo, come nei casi di atrofia cutanea e teleangectasie; oppure nei casi in cui necessitino di una terapia di mantenimento per un lungo periodo.

Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs* 2013;15:303-10.

Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:306-15.

7) La medicazione umida o wet-wrap therapy in che modo deve essere effettuata?

d) Sono vere tutte le affermazioni.

La wet-wrap therapy consiste nell'applicazione del topico e nel bendaggio successivo con doppio strato di garze o tubolari, di cui il primo strato viene inumidito, mentre il secondo rimane asciutto. Dopo un bagno breve, di 5 minuti, con acqua tiepida, si asciuga la cute tamponando, per poi applicare i corticosteroidi topici. I topici più indicati per questo trattamento sono il flucicasone propionato, il metilprednisolone acetato, il mometasone furoato, l'idrocortisone acetato, il prednicarbato da associare ad un emolliente con base idrofilica ad una diluizione del 10% e del 5% se si tratta il volto.

Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, et al. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:400-6.

Nicol NH, Boguniewicz M. Wet wrap therapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:123-39.

8) Quale tra le seguenti affermazioni è errata a proposito della profilassi nei soggetti con DA?

b) Ci sono forti evidenze in letteratura per raccomandare l'allontanamento di un animale domestico, se presente in casa, allo scopo di prevenire la comparsa di sensibilizzazione e DA.

Ad oggi non ci sono evidenze per raccomandare di tenere o di allontanare un animale domestico già presente in casa allo scopo di prevenire la sensibilizzazione e la comparsa di malattie allergiche, compresa la DA.

Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to cats or dogs in early life alter a child's risk of atopic dermatitis? *J Pediatr* 2011;158:184-6.

quiz orticaria e farmaci

1) Qual è la differenza tra ipersensibilità e allergia?

- a) L'ipersensibilità può essere allergica (IgE dipendente e non IgE dipendente) e non allergica.
- b) Non c'è differenza per le reazioni a farmaci.
- c) L'ipersensibilità è un tipo di allergia NON IgE dipendente.
- d) L'ipersensibilità implica sempre un meccanismo immunologico dimostrato.

2) In un bambino con sospetta reazione avversa immediata a paracetamolo, quali test sono utili?

- a) È utile eseguire solo i prick test con il farmaco in causa.
- b) È utile eseguire solo i patch test.
- c) Si eseguono i prick test e l'intradermoreazione.
- d) Il test cutaneo ha un valore diagnostico non ben definito, il test di provocazione è il *gold standard* diagnostico.

3) In un bambino con sospetta reazione avversa immediata ad amoxicillina, quali test cutanei sono utili?

- a) È utile eseguire solo i prick test con il farmaco in causa.
- b) È utile eseguire solo i patch test.
- c) Si eseguono i prick test e l'intradermoreazione.
- d) Non viene utilizzato nessun test cutaneo.

4) In quale di queste possibili reazioni cutanee da farmaci non è mai indicato il test di provocazione?

- a) Esantema maculo-papulare.
- b) Eritema fisso da farmaci.
- c) Necroepidermolisi tossica.
- d) Eczema da contatto.

5) Qual è il trattamento farmacologico sintomatico di prima scelta nell'orticaria?

- a) Antistaminico anti H1 di prima generazione.
- b) Antistaminico anti H1 di seconda generazione.
- c) Cortisonico sistemico.
- d) Cortisonico locale.

6) In un bambino con orticaria cronica è opportuno eseguire la ricerca dei parassiti con test appropriati?

- a) Sì sempre.
- b) Soltanto se il paziente presenta sintomi specifici.
- c) Soltanto se il paziente proviene da aree geografiche ad alta endemia o presenta eosinofilia.
- d) Sono vere sia la risposta b che la risposta c.

7) In un bambino con sospetta orticaria acuta non ben controllata con dose ordinaria di antiistaminico di II generazione per via generale:

- a) Associo terapia con steroidi per via generale.
- b) Raddoppio la dose di antiistaminico.
- c) Escludo tutti gli alimenti istamino-liberatori.
- d) Associo montelukast.

8) In quale forma di orticaria fisica il singolo pomfo dura più di 24 ore?

- a) Colinergica.
- b) Da caldo.
- c) Da pressione.
- d) Da freddo.

COMMISSIONE ORTICARIA E FARMACI (coordinatore Carlo Caffarelli)

1) Qual è la differenza tra ipersensibilità e allergia?

a) L'ipersensibilità può essere allergica (IgE dipendente e non IgE dipendente) e non allergica.

Il concetto di ipersensibilità è stato introdotto da Johansson nel 2001. Egli ha ridefinito la nomenclatura. Le reazioni cliniche di ipersensibilità possono essere allergiche o non allergiche. Le prime si definiscono tali quando sono causate da un meccanismo immunitario che può essere IgE o linfocita T dipendente, con attivazione del sistema immunitario nei confronti dei farmaci o dei suoi metaboliti. Tutte le altre reazioni di ipersensibilità che non riconoscono un meccanismo immunitario sono non allergiche, quelle che venivano definite in passato come "intolleranze", termine attualmente obsoleto. Per quanto riguarda le ipersensibilità ai farmaci, un recente lavoro (Allergy 2016;71:1103-34) riporta che tra le ipersensibilità le forme allergiche costituiscono il 5-10% del totale.

2) In un bambino con sospetta reazione avversa immediata a paracetamolo, quali test sono utili?

d) Il test cutaneo ha un valore diagnostico non ben definito, il test di provocazione è il gold standard diagnostico.

I test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile da un farmaco a un altro. Anche i test cutanei a lettura ritardata (intradermoreazione e patch test) nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati. Le IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità del loro dosaggio ematico peraltro disponibile solo in laboratori specializzati. L'utilità diagnostica di altri tests (CAST: cellular antigen stimulation test, BAT: test di attivazione dei basofili) è scarso. L'utilità diagnostica dei test in vitro che esplorano le reazioni di ipersensibilità ritardata, quali i test di proliferazione/trasformazione linfocitaria per i FANS non è scientificamente validata. L'unico test definitivo nella pratica clinica è quindi il test di provocazione.

Caimmi S, Bottau P, Peroni DG, et al. Il bambino con ipersensibilità multipla agli antinfiammatori non steroidei. Riv Allergol Immunol Ped 2014;2:31-8.

3) In un bambino con sospetta reazione avversa immediata ad amoxicillina, quali test cutanei sono utili?

c) Si eseguono i prick test e l'intradermoreazione.

Nella diagnostica allergologica delle reazioni immediate ad antibiotici, dopo aver raccolto un'accurata anamnesi, le linee guida ENDA/EAACI prevedono l'esecuzione del prick test con il farmaco in causa e con i determinanti maggiori (PPL) e minori della penicillina (MDM), che vengono eseguiti secondo un concentrazione standard non irritante. Se il prick test è positivo il paziente viene definito allergico, se negativo si procede all'esecuzione dell'intradermoreazione con concentrazione non irritante. In caso di pregresse reazioni severe l'intradermoreazione viene eseguita a concentrazioni più diluite (1:100-1:10). Se anche l'intradermoreazione è negativa si procederà con la somministrazione del farmaco in ambiente protetto.

Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702-12.

4) In quale di queste possibili reazioni cutanee da farmaci non è mai indicato il test di provocazione?

c) Necroepidermolisi tossica.

Nelle reazioni da ipersensibilità a farmaci spesso il test di provocazione viene considerato il gold standard diagnostico perché non sempre i test cutanei o ematici sono affidabili o perché addirittura non eseguibili in maniera standardizzata. Tuttavia, poiché il test di provocazione può riprodurre le manifestazioni osservate, non è mai indicato in presenza di possibili reazioni cutanee severe (SCAR severe cutaneous allergic reactions) come la necroepidermolisi tossica, la sindrome di Steven-Johnson, la DRESS (drug induced hypersensitivity reactions with eosinophilia).

Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.

5) Qual è il trattamento farmacologico sintomatico di prima scelta nell'orticaria?

b) Antistaminico anti H1 di seconda generazione.

Nell'orticaria gli anti H1 di seconda generazione sono preferiti a quelli di prima generazione in quanto alle dosi standard non superano la barriera emato-encefalica, il che li rende meno sedativi e, nella maggior parte delle molecole, privi di altri effetti avversi. Gli steroidi sistemici possono essere associati nelle forme più gravi, specie se accompagnate da angioedema. Vanno sospesi appena possibile e comunque utilizzati per pochi giorni. Il cortisonico topico non trova spazio, anche per la fugacità dei pomfi.

Caffarelli C, Cardinale F, Paravati F, et al. Orticaria cronica in età pediatrica/Chronic urticaria in children. *Area Pediatrica* 2010;6:1-26.

6) In un bambino con orticaria cronica è opportuno eseguire la ricerca dei parassiti con test appropriati?

d) Sono vere sia la risposta b che la risposta c.

*Il rapporto tra orticaria cronica e parassitosi è molto discusso e in generale le evidenze di un rapporto di causalità tra infezioni/infestazioni e sintomi in questa patologia sono deboli. Esistono comunque delle segnalazioni in letteratura di casi di orticaria cronica andati incontro a remissione dopo terapia eradicante. In un recente studio osservazionale svolto in Turchia (Ylmaz, *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:130-5), su 2010 bambini con orticaria cronica spontanea il 10% presentava una infestazione da parassiti (più frequentemente il *Blastocystis hominis*) e di questi solo il 50% vedeva regredire la malattia dopo terapia antiparassitaria. In questo lavoro comunque mancava un gruppo di controllo. Una recente revisione sistematica della letteratura ha concluso che le parassitosi rappresentano una causa infrequente di orticaria cronica e che il ruolo eziologico di queste può essere stabilito solo nei casi che vanno incontro a remissione dei sintomi dopo terapia eradicante. Nello stesso lavoro possibili indicatori di una eziologia parassitaria venivano identificati in una storia di viaggi all'estero o di precedenti parassitosi, nella presenza di eosinofilia periferica o nella concomitanza di sintomi gastroenterici (Kolkhir, *Allergy* 2016;71:308-22).*

7) In un bambino con sospetta orticaria acuta non ben controllata con dose ordinaria di antiistaminico di II generazione per via generale:

b) Raddoppio la dose di antiistaminico.

Gli antistaminici di seconda generazione (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina e fexofenadina) sono i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'orticaria acuta. I livelli terapeutici, per risultare efficaci, a volte richiedono di essere più elevati rispetto a quelli raccomandati e, in assenza di risultati, possono essere aumentati fino a 3 o 4 volte. I corticosteroidi per via sistemica vanno utilizzati, per breve tempo, solo nelle forme gravi e/o in quelle con associato angioedema. Gli antileucotrieni sono previsti come farmaci da aggiungere all'antistaminico quando l'orticaria è scarsamente controllata, tuttavia l'effetto che ci si può attendere è usualmente modesto. Non c'è evidenza che una dieta priva di alimenti contenenti istamina o istamino-liberatoria abbia efficacia nel limitare l'espressione clinica dell'orticaria e tantomeno la sua durata.

8) In quale forma di orticaria fisica il singolo pomfo dura più di 24 ore?

c) Da pressione.

Nell'orticaria ritardata da pressione i pomfi insorgono nella zona cutanea esposta allo stimolo con un ritardo di almeno 30'. La ritardata comparsa può verificarsi anche fino a 12 ore, ma solitamente ha luogo entro le 6 ore. La reazione cutanea si associa a bruciore piuttosto che a prurito. Va distinta dal dermografismo, in cui però la comparsa dei pomfi avviene immediatamente dopo lo stimolo. L'orticaria da pressione raramente è isolata, il più delle volte il soggetto soffre anche di orticaria cronica. Nell'orticaria da pressione, i pomfi di solito non si risolvono entro 24 ore, cosa che accade nelle altre forme di orticaria cronica, ad eccezione di quella vasculitica.

Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71:780-802.



da: Rossella Carello

U.O Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva, San Pietro, Fatebenefratelli,
Roma

E-mail: carellorossella@gmail.com

Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants

T. Luger, M. Boguniewicz, W. Carr, M. Cork, M. Deleuran, L. Eichenfield, P. Eigenmann, R. Folster-Holst, C. Gelmetti, H. Gollnick, E. Hamelmann, A. Hebert, A. Muraro, A.P. Oranje, A.S. Paller, C. Paul, L. Puig, J. Ring, E. Siegfried, J.M. Spengel, G. Sting, A. Taieb, A. Torrelo, T. Werfel and U. Wahn

Pediatr Allergy Immunol 2015;26:306-15.

La dermatite atopica (DA) è la più frequente malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-ricidivante dell'età infantile, che impone un notevole onere a carico non solo dei pazienti, ma anche delle loro famiglie e della società. È una delle prime malattie che si presenta durante l'infanzia e, generalmente, l'esordio si ha nel 45% dei casi entro i primi 6 mesi di vita. La DA colpisce tipicamente nell'infanzia, ma può anche persistere per tutta la vita; è spesso associata ad allergia alimentare e può essere la prima espressione della cosiddetta "marcia atopica", che consiste nel successivo sviluppo di asma, rinite allergica con un rischio tre volte superiore rispetto ai soggetti non affetti da DA.

Il trattamento della DA dovrebbe essere iniziato il prima possibile per prevenire le possibili complicanze. Lo scopo finale del trattamento vorrebbe essere quello di curare la DA. Purtroppo i trattamenti di cui disponiamo allo stato attuale non sono in grado di curare questa dermatosi, ma solo di controllare e ridurre i segni e i sintomi tipici della patologia.

La DA è una malattia che ha un andamento cronico-ricidivante. Lo schema terapeutico deve essere pianificato in una prospettiva a lungo termine, per molti anni, e a volte anche per decenni. È, pertanto, importante che i trattamenti siano sicuri e ben tollerati.

La terapia topica prevede l'utilizzo di emollienti e cortisonici. I corticosteroidi topici sono considerati la terapia di prima scelta nel trattamento della DA.

Il principale svantaggio dei TCS è la possibile insorgenza di effetti avversi locali e sistemici quali l'atrofia cutanea, l'alterazione della barriera cutanea e l'assorbimento percutaneo che può esitare in un ritardo di accrescimento. Nonostante l'incidenza di questi effetti collaterali sia molto bassa e l'efficacia clinica dei TCS nella DA sia stata dimostrata da anni, rimane ancora il pericolo della cosiddetta "corticofobia", che consiste in un insufficiente o mancato utilizzo di cortisonici topici per paura di eventuali effetti collaterali. Questo comportamento genera un'alterata compliance terapeutica, cui consegue un inadeguato controllo della DA.

Un importante passo in avanti nella terapia topica della DA è avvenuto circa dieci anni fa con l'introduzione degli inibitori topici della calcineurina.

Dal 2000-2001 sono disponibili per bambini di età maggiore di due anni il pimecrolimus 1% in crema (Elidel®) e il tacrolimus 0,03% unguento (Protopic®). Tali sostanze sono in grado di inibire in modo selettivo la sintesi di citochine infiammatorie rilasciate dalle cellule T e dalle mastcellule. L'iniziale entusiasmo rivolto nei confronti di questi due farmaci è stato ben presto smorzato nel 2006 quando la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emanato un'allerta (black box) sul potenziale rischio carcinogenetico legato all'utilizzo dei TCI.

Per la prima e unica volta una black box è stata istituita più per ipotetici che per reali problemi di sicurezza. Nel 2006 anche l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato di utilizzare i TCI con cautela e solo come farmaci di seconda linea. L'efficacia dei TCI, e in particolar modo del pimecrolimus, è stata confermata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto circa 4000 pazienti con un lungo periodo di follow up. I TCI determinano un rapido miglioramento dei segni e sintomi tipici della DA entro due settimane dalla loro applicazione; dal secondo giorno del loro utilizzo si assiste a un notevole miglioramento del prurito che sappiamo essere il sintomo più fastidioso nei bambini affetti dalla malattia.

Il pimecrolimus può essere utilizzato per trattare zone sensibili come la testa e il collo, zone che non possono essere trattate per lunghi periodi con i cortisonici a causa dei loro possibili effetti collaterali. L'effettiva efficacia del trattamento con pimecrolimus è evidente anche dal miglioramento della qualità di vita (QoL) non solo dei parenti ma anche dei pazienti stessi. Numerose e convincenti sono le prove che TCI abbiano anche un buon profilo di sicurezza, in assenza di gravi eventi avversi

(AE). Dati provenienti da studi clinici sul pimecrolimus, hanno dimostrato che solo in una percentuale < 1% dei bambini ai quali è stato applicato, si sono manifestate reazioni caratterizzate da bruciore, eritema e prurito.

Inoltre, altri eventi avversi riportati nei neonati trattati con pimecrolimus sono le infezioni delle prime vie respiratorie. Tuttavia, l'incidenza di tali disturbi è simile nei pazienti in trattamento con placebo. Studi di farmacocinetica del pimecrolimus condotti fino a un anno di trattamento in neonati e bambini hanno dimostrato che l'esposizione sistemica è minima dopo applicazione topica di questo inibitore della calcineurina, anche in pazienti con malattia molto estesa. L'assorbimento sistemico del pimecrolimus è sostanzialmente dovuto al suo elevato peso molecolare e alla sua lipofilia. Viceversa si osserva un aumento dei livelli di cortisolo nel plasma in bambini che applicano una crema di idrocortisone 1% anche per un breve periodo (4-106 g). È importante sottolineare che gli studi clinici sul pimecrolimus nei neonati non hanno rivelato alcuna evidenza di immunosoppressione sistemica, come testimonia la presenza della risposta vaccinale nei bambini (B-cell) e dell'ipersensibilità ritardata (T-cell). Ampie valutazioni immunologiche hanno dimostrato che il pimecrolimus non ha alcun effetto sullo sviluppo del sistema immunitario; così come né pimecrolimus né i TCIs esercitano alcuna modificazione delle cellule B e T.

La potenziale carcinogenicità dei TCIs, segnalata dalla FDA nel 2006, deriva dalla segnalazione di alcuni casi di tumori della pelle e linfomi in pazienti trattati con TCIs. Tuttavia i molteplici studi di sorveglianza sul farmaco condotti dopo l'immissione in commercio dei TCIs hanno dimostrato che il numero di neoplasie maligne e dei linfomi nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con TCIs è inferiore rispetto alla popolazione generale. Attualmente nessun dato raccolto nei casi di linfoma verificatisi in pazienti in trattamento con TCIs indica o suggerisce un nesso causale. I rari casi di linfoma riscontrati in pazienti trattati con TCIs non esibivano la tipica presentazione clinica e le caratteristiche istologiche che caratterizzano i linfomi dovuti all'immunosoppressione. È possibile pertanto che, in quei pazienti in cui il linfoma sia stato attribuito all'utilizzo dei TCIs, in realtà sia stata posta in partenza una errata diagnosi di DA, mentre si trattava già di un linfoma. Sebbene dati su animali evidenzino una carcinogenicità dose dipendente, va sottolineato che la comparsa di linfoma è stata segnalata in cavie solo per dosaggi di pimecrolimus di 46 volte la dose massima raccomandata.

Attualmente, esiste un paradosso nell'ambito dell'assistenza sanitaria dei bambini affetti da AD. Il peso della malattia è maggiore nell'infanzia e un precoce controllo della stessa potrebbe prevenire la sua persistenza in età adulta. Ad oggi i TCS sono gli unici farmaci approvati per i bambini, ma possono essere associati a effetti collaterali quando utilizzati in zone sensibili quali il viso.

Pertanto a causa della black box molti bambini ad oggi non hanno un valido trattamento alternativo nonostante la ricchezza dei dati dimostri i benefici clinici e la sicurezza dei TCIs in questa fascia d'età. A causa della corticofobia molti genitori ricorrono all'applicazione di creme contenenti erbe, prodotti che non sono però poi così innocui come si pensa, contenendo molti di essi cortisonici potenti, allergeni irritanti e batteri patogeni. L'uso del pimecrolimus in questi casi sarebbe senza dubbio una valida e sicura alternativa. Per cui si auspica che in futuro si possa acquisire da parte della classe medica e da parte delle autorità regolatorie la consapevolezza dell'efficacia e della sicurezza di tali farmaci affinché si diffonda il loro utilizzo senza timori di rischi anche di carattere giudiziario.

Bibliografia di riferimento

- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1045-60.
- Sieffried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:163-78.
- Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.
- Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73.

Beclometasone: l'evoluzione della terapia steroidea inalatoria

Michele Ghezzi

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Policlinico San Pietro (BG)

Abstract

I corticosteroidi inalatori (ICS, *Inhaled Corticosteroids*) rappresentano la terapia antinfiammatoria più efficace per il trattamento dell'asma persistente. La somministrazione di ICS tramite inalatore predosato pressurizzato (pMDI, *pressurized Metered Dose Inhaler*) con distanziatore è paragonabile alla somministrazione tramite nebulizzazione e rappresenta la formulazione più impiegata nel Nord Europa. In Italia in età pediatrica abbiamo a disposizione alcuni corticosteroidi inalatori con differenti limiti di impiego rispetto all'età; l'unico ICS che si può utilizzare nei pazienti pediatrici, senza limiti di età, è beclometasone dipropionato (BDP) pMDI "fine particles" (50-100 µg), recentemente introdotto in commercio. HFA-BDP è una soluzione, per cui eroga sempre la stessa quantità di principio attivo e non è necessario agitare la bomboletta prima dell'uso, uno degli errori più frequenti nella somministrazione di ICS.

Parole chiave: asma, terapia inalatoria, corticosteroidi inalatori, beclometasone

I corticosteroidi inalatori nella patologia asmatica

I corticosteroidi hanno una lunga tradizione nel trattamento delle patologie respiratorie essendo utilizzati in ambito pneumologico sin dal 1950. Questi farmaci esercitano la loro potente azione antiflogistica mediante il legame con il recettore citoplasmatico per i glucocorticoidi (GCR), innescando una serie di effetti su varie cellule infiammatorie: accelerano l'apoptosi degli eosinofili, inibiscono l'apoptosi dei neutrofili e inducono una riduzione nel numero di mastociti a livello delle vie aeree. I corticosteroidi agiscono inoltre inibendo l'espressione di citochine e riducendo la produzione

di muco¹. In virtù di un'articolata azione antinfiammatoria, i corticosteroidi inalatori (ICS, *Inhaled Corticosteroids*), in particolare, rappresentano la terapia antinfiammatoria più efficace per il trattamento dell'asma persistente.

Il trattamento regolare con ICS è efficace nel ridurre la reattività bronchiale verso stimoli diretti e indiretti e riduce la prevalenza e gravità degli episodi di asma indotto da sforzo. È da sottolineare che gli ICS promuovono l'espressione di recettori β-2 adrenergici, così come farmaci β-2 agonisti inducono l'attivazione dei GCR: questo *cross-talk* può spiegare i benefici della terapia combinata¹.

La terapia di mantenimento con ICS

controlla i sintomi dell'asma, riduce la frequenza di riacutizzazioni e il numero di ricoveri ospedalieri, migliora la qualità della vita e la funzionalità polmonare; inoltre diminuisce l'infiammazione delle vie aeree come dimostrabile con marcatori indiretti². Nella maggior parte dei casi, l'asma può essere controllato con dosi medio-basse di ICS. Quando ICS vengono sospesi, è possibile che susseguisca un deterioramento del controllo clinico dell'asma. Fortunatamente, corticosteroidi orali sono raramente necessari nel trattamento a lungo termine dell'asma.

La terapia con ICS andrebbe presa in considerazione, come indicato dalle linee guida britanniche, in

Corrispondenza

Michele Ghezzi, Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse – Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Policlinico San Pietro (BG)
E-mail: micheleghezzi83@yahoo.it

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

quei pazienti adolescenti, di età compresa tra 5 e 12 anni, o anche di età inferiore ai 5 anni, per cui si sono verificati attacchi d'asma acuto negli ultimi due anni, o che ricorrono a broncodilatatori *short-acting* più di 2 volte a settimana, o che presentano sintomi notturni, con risveglio, almeno 1 volta a settimana ³.

Un'interessante review ha concluso che il trattamento continuo con ICS diminuisce il numero di giorni con sintomi e il numero di riacutizzazioni in bambini in età prescolare con wheezing multi-fattoriale ⁴. In questi bambini sono stati identificati alcuni fattori predittivi per una risposta alla terapia con ICS ⁵.

È stato inoltre dimostrato che cicli prolungati di ICS al momento della dimissione dopo ricovero per un attacco acuto di asma prevenivano eventuali riammissioni in ospedale ⁶. È importante considerare sempre il dosaggio minimo necessario al controllo dei sintomi. Il rischio di effetti avversi quali il rallentamento della velocità di crescita e la soppressione dell'asse surrenalico sono, comunque, ridotti con ICS, e va sottolineato che questi farmaci, grazie al miglior controllo della sintomatologia, riducono la necessità di ricorrere a terapia steroidea sistemica, abbassando ulteriormente il rischio di interferenze sul normale sviluppo dei bambini ³.

Per quanto riguarda la posologia di questi ICS, si tenga presente quanto segue. In merito a beclometasone dipropionato (BDP) si deve innanzitutto ricordare che sono disponibili due tipi differenti di spray (pMDI, *pressurized Metered Dose Inhaler*), che si differenziano per l'erogazione di particelle con un differente

Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (MMAD, *Mass Median Aerodynamic Diameter*): BDP "extra-fine" (al momento proscritto in Italia per i bambini e caratterizzato da un dosaggio pari a quello di fluticasone propionato) e "fine" (che invece non ha limiti d'impiego in relazione all'età ed è caratterizzato da un dosaggio pari a quello di budesonide). Il valore di 2 micron come MMAD è considerato il *cut-off* per differenziare i corticosteroidi inalanti cosiddetti "fine" da quelli cosiddetti "extra-fine" ⁷. Il dosaggio iniziale indicato dalle linee guida nei bambini e negli adulti è pari rispettivamente a 200 µg e a 400 µg di BDP "fine" al giorno ³.

I corticosteroidi inalatori in età pediatrica in Italia

Per la terapia delle patologie respiratorie in età pediatrica in Italia abbiamo a disposizione alcuni corticosteroidi inalatori con diverse indicazioni e soprattutto con differenti limiti di impiego rispetto all'età (Tabb. I, II).

Spray oltre alla nebulizzazione: beclometasone dipropionato, nuova frontiera nella tecnologia inalatoria

Accanto alla pratica della nebulizzazione, in Italia consolidata da lungo tempo, va ricordata la disponibilità di altre metodiche per la somministrazione della terapia inalatoria come gli spray, raccomandati per altro in prima battuta dalle

linee guida e particolarmente diffusi al di fuori dei confini nazionali ⁸. Per un uso ottimale dello spray è necessaria una capacità di sincronizzare la somministrazione e l'inspirazione, che è chiamata *hand-lung coordination* (letteralmente coordinazione mano-polmone). L'impiego di un distanziatore ha permesso di ovviare al problema della cosiddetta *hand-lung coordination*, che non è presente in pazienti con problemi neurologici e in lattanti e bambini piccoli. Il distanziatore rende la somministrazione di ICS tramite pMDI paragonabile alla somministrazione di ICS tramite nebulizzazione. Nel Regno Unito i pMDI sono la formulazione più impiegata per il trattamento delle affezioni respiratorie ⁹ e anche nel Nord Europa la somministrazione della terapia inalatoria viene effettuata in modo consistente tramite pMDI ¹⁰.

In merito ai device, l'introduzione del propellente idrofluoroalcano HFA 134a ha determinato una evoluzione della tecnologia inalatoria. Il Protocollo di Montreal del 1987 ha stabilito una riduzione del 50% nella produzione annua di clorofluorocarburi (CFC). Nel 1996 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'uso di HFA 134a, come propellente alternativo, la cui sicurezza è stata stabilita dal consorzio internazionale *International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicological Testing of HFA-134a* (IPACT-I) ¹¹.

Alcune nuove formulazioni di BDP con HFA presentano diverse caratteristiche innovative e funzionali a una maggior efficacia della terapia steroidea inalatoria (Fig. 1).

1) la forza manuale necessaria a premere lo spray è tre volte inferiore;

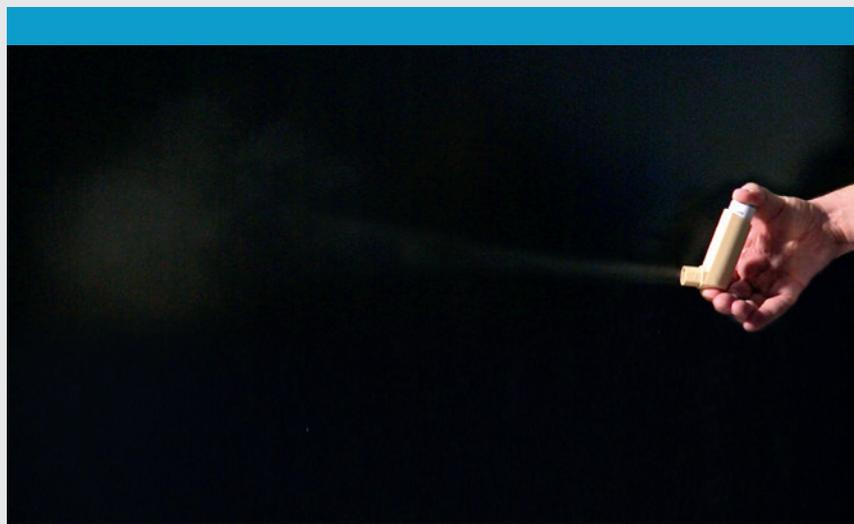
Tabella I. ICS come monocomponenti somministrati tramite nebulizzatori disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico.

| | Limite di età per l'impiego |
|---|-----------------------------|
| Budesonide per nebulizzazione | ≥ 6 mesi |
| Beclometasone dipropionato per nebulizzazione | primi giorni di vita |
| Flunisolide per nebulizzazione | ≥ 4 anni |
| Fluticasone propionato per nebulizzazione | ≥ 4 anni |

Tabella II. ICS come monocomponenti somministrati tramite DPI e pMDI disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico.

| Molecola e modalità di somministrazione | Limite di età per l'impiego |
|---|-----------------------------|
| Mometasone fuorato DPI | ≥ 12 anni |
| Ciclesonide pMDI | ≥ 12 anni |
| Budesonide pMDI | ≥ 5 anni |
| Budesonide DPI | ≥ 6 anni |
| Beclometasone dipropionato pMDI (50-100 µg) "fine" | Primi giorni di vita |
| Beclometasone dipropionato pMDI (100 µg) "extra-fine" | Età adulta |
| Beclometasone dipropionato pMDI (250 µg) "fine" | Età adulta |
| Fluticasone propionato DPI | > 4 anni |
| Fluticasone propionato pMDI | ≥ 1 anno |

DPI: Dry Powder Inhaler (inalatore a polvere secca); pMDI:= pressurized Metered Dose Inhaler (inalatore predosato pressurizzato).

**Figura 1.** Erogazione effettuata con HFA-BDP.

2) la durata dello spruzzo è superiore (HFA-BDP 250 millisecondi; CFC-BDP 150 millisecondi);

3) la temperatura è superiore.

La durata dello spruzzo consente una maggiore deposizione nelle vie aeree, indipendentemente dalla tecnica di inalazione ¹¹.

Una *Cochrane review* ha stabilito che HFA-BDP ha la stessa efficacia rispetto CFC-BDP ¹².

L'impiego di HFA nei pMDI risulta particolarmente vantaggioso nell'erogazione di BDP, profarmaco, farmacologicamente inattivo, che, successivamente a idrolisi, viene attivato a BMP (beclometasone 17 α -monopropionato). Grazie a questa caratteristica BDP dà luogo a una deposizione a livello orofaringeo (dove sono meno presenti le esterasi in grado di attivare il profarmaco) di una sostanza poco attiva, tale da indurre a ritenere che possa sussistere, rispetto ad altri ICS, una relativamente meno facile insorgenza di effetti collaterali locali ¹³⁻¹⁵.

Altre caratteristiche importanti sono l'alta affinità per le proteine del plasma e la ridotta emivita plasmatica della molecola che ne limita i potenziali effetti sistemici ¹⁶.

Soluzioni o sospensioni nei pMDI: quali vantaggi?

HFA-BDP è una soluzione, rispetto alla maggioranza degli altri medicinali spray che sono una sospensione. Questo rappresenta un vantaggio soprattutto per i pazienti. Infatti uno degli errori più comuni nell'utilizzo dei pMDI è "non agitare la bomboletta prima dell'uso".

Scuotere l'inalatore prima dell'uso è necessario per la miscelazione omogenea dei vari ingredienti nel contenitore prima di riempire la camera di dosaggio (Fig. 2). Secondo alcuni studi il 15-25% dei pazienti non effettua questa manovra, specialmente quando deve effettuare inalazioni ripetute ¹⁷. Tuttavia secondo altri studi l'errore connesso con l'agitare il pMDI si riscontra fino al 57% dei casi ¹⁸. Anche tra i medici l'importanza di questa manovra viene sottovalutata tanto che solo il 43% degli internisti ricorda ai propri pazienti di agitare il pMDI prima dell'utilizzo ¹⁹. E quindi non deve stupire che i pa-

zienti, anche per questo motivo, facciano frequenti errori nell'impiego del pMDI, compreso, in particolare, il non agitare vigorosamente il pMDI, prima della erogazione. Un'ultima conferma di questa sottovalutata problematica emerge da un recentissimo studio che ha dimostrato che con i farmaci in sospensione la quantità di farmaco erogata varia notevolmente in funzione del ritardo tra il momento in cui si agita la bomboletta e quello in cui si eroga il farmaco, a differenza di quel che accade con BDP-HFA, che essendo una soluzione eroga sempre la stessa quantità di principio attivo ²⁰.

Si ricorda che le ripercussioni cliniche di un uso scorretto del pMDI non sono trascurabili e vi sono evidenze secondo cui ciò si associa a scarso controllo dell'asma. In uno studio clinico l'uso non corretto del pMDI era associato a uno scarso controllo dell'asma ($p < 0,0001$) e a una maggiore prescrizione di brevi cicli di steroidi orali nell'ultimo anno ($p = 0,038$) ²¹. In uno studio, italiano, l'uso scorretto dell'inalatore è stato, tra l'altro, associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione ($p = 0,001$) e a visite al pronto soccorso ($p < 0,001$) ²².

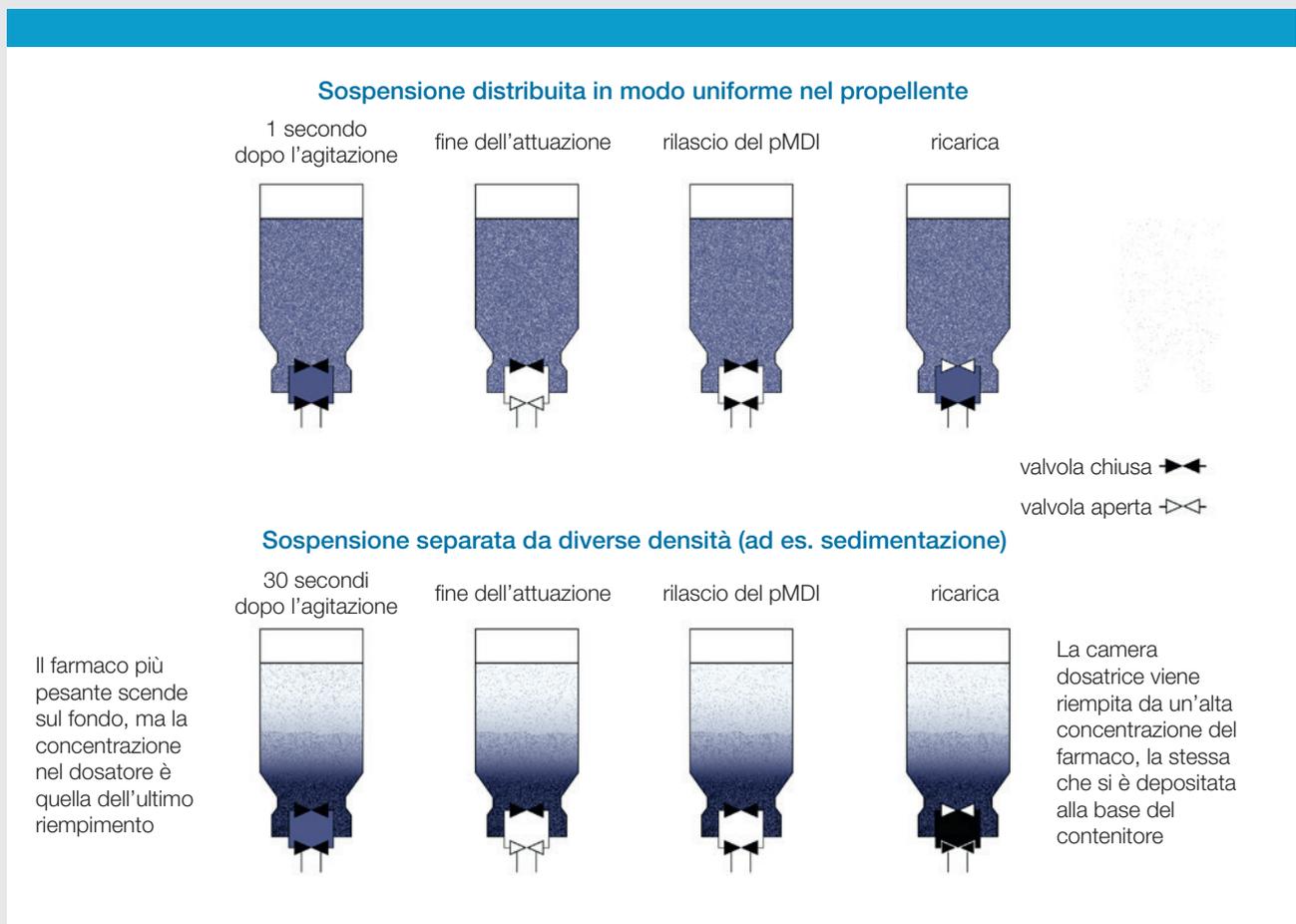


Figura 2. Rappresentazione di una sola agitazione del dispositivo e del corrispondente rilascio del farmaco (da Hatley et al. 2017 ³⁴, mod.).

Le vie aeree distali

Per ottenere una migliore deposizione polmonare dei farmaci somministrati per via inalatoria, la grandezza delle particelle rappresenta uno dei fattori più importanti, così come noto da tempo per quanto riguarda la risposta clinica alla somministrazione di broncodilatatori.

Usmani et al. hanno dimostrato che particelle più piccole di salbutamolo (1,5 micron) determinavano una maggiore deposizione polmonare e distribuzione nelle vie aeree periferiche e minor deposizione orofaringea rispetto alle particelle più grandi (3,0 e 6,0 micron) in pazienti asmatici²³.

Vengono definite vie aeree distali le vie aeree successive all'8ª generazione dell'albero bronchiale, il cui diametro interno è inferiore a 2 mm negli adulti. In pazienti con asma il 50-90% della resistenza delle vie aeree è a carico delle vie aeree distali che risultano quindi essere il sito principale di broncoostruzione²⁴. Sebbene gli ICS rappresentino la terapia di mantenimento più efficace, il controllo dei sintomi asmatici può risultare ancora difficoltoso in una quota significativa di pazienti come dimostrato dal *Gaining Optimal Asthma Control Study*²⁵.

La presenza di infiammazione e i conseguenti processi di *remodeling* (ipertrofia del tessuto muscolare liscio, incremento dell'angiogenesi, aumento della permeabilità vascolare e reclutamento delle cellule infiammatorie) interessano,

come emerso da studi recenti, la totalità delle vie aeree a partire dalla mucosa nasale fino alle vie aeree distali.

Diversi studi hanno evidenziato tuttavia come in casi di asma severo, asma con sintomi notturni e di *near fatal asthma* è possibile riscontrare un grado di infiammazione superiore e talvolta un *pattern* infiammatorio differente a livello delle vie aeree distali²⁶.

Anche i test di funzionalità polmonare hanno dimostrato l'importanza delle vie aeree distali nell'asma. Mostgaard et al. hanno studiato 1.319 pazienti dimostrando che FEF75% e FEF50% sono significativamente ridotti in bambini con sintomi asmatici, anche se queste misurazioni per diverse ragioni dovrebbero essere interpretate con cautela nel valutare le vie aeree distali²⁷. Anche la tecnica delle oscillazioni forzate ha dimostrato un incremento dei valori di resistenza delle vie aeree distali in pazienti con FEF25-75% < 80% del predetto²⁸. Mediante pletismografia è stato dimostrato che il volume residuo (indice di iperinflazione) è significativamente aumentato in pazienti con asma severo rispetto a pazienti con asma moderato²⁹.

Per raggiungere più efficacemente le vie aeree distali è stata realizzata una formulazione di HFA-BDP che eroga "extra-fine particles" ovvero con MMAD pari a circa 1,1 µm³⁰. Al momento HFA-BDP "extrafine" è disponibile in Italia solo per il trattamento di pazienti adulti, tuttavia altri paesi hanno

autorizzato questa formulazione anche in età pediatrica. Negli Stati Uniti, per esempio, HFA-BDP "extrafine" è prescrivibile a bambini di età superiore ai 4 anni e nel Regno Unito a bambini di età superiore agli 11 anni. La deposizione polmonare di HFA-BDP "extra-fine" radiomarcato è stata studiata in volontari sani. Lo studio è stato condotto su 12 soggetti sani con prove di funzionalità polmonari simili e che avessero dimostrato una tecnica inalatoria ottimale. La percentuale di deposizione polmonare è risultata del 51% con l'HFA-BDP e al contrario la deposizione in orofaringe è risultata inferiore³¹.

Studi clinici condotti in pazienti adulti affetti da asma moderato sintomatici in corso di trattamento con basse dosi di CFC-BDP (800 µg/die), hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con metà dose di HFA-BDP "extrafine" 400 µg/die³². Sono stati condotti anche studi in età pediatrica – che, si ricorda, in Italia è *off-label* – ed è stata dimostrata l'efficacia della formulazione HFA-BDP "extrafine" rispetto a CFC-BDP. Lo studio di Pedersen et al. su 300 pazienti, non ha dimostrato differenze significative per quanto riguarda la frequenza degli attacchi di asma ($p = 0,517$) o il peggioramento dei sintomi asmatici ($p = 0,759$) utilizzando HFA-BDP a metà della dose di CFC-BDP³³.

Conclusioni

I corticosteroidi inalatori rappresentano la terapia più efficace nelle principali patologie respiratorie e alcuni di essi sono indicati come terapia sin dai primi anni di vita. Tra i vari medicinali a disposizione, si ricorda la recente immissione in commercio in Italia di HFA-BDP, impiegabile anche in età pediatrica. Tale spray – al dosaggio di 100 µg per singola erogazione – è basato sulla tecnologia Modulite, che è caratterizzata dalla presenza di glicerolo come solvente non volatile, che determina la generazione di particelle analoghe per diametro a quelle prodotte da CFC-BDP; ragione per cui il dosaggio indicato rimane in-

variato. Tale formulazione risulta la più utilizzata nel Regno Unito. In Italia le formulazioni di beclometasone dipropionato disponibili per la popolazione pediatrica da zero anni in poi sono quindi BDP per nebulizzazione e BDP pMDI "fine particles" (50-100 µg). BDP pMDI "fine particles" (50-100 µg) è l'unico ICS che si può utilizzare nei pazienti pediatrici, senza limiti di età, a testimonianza della sicurezza del medicinale. Questa nuova formulazione con HFA e con tecnologia Modulite, offre una serie di vantaggi importanti per la migliore efficacia della terapia. Essendo una soluzione, non richiede di agitare il pMDI prima dell'erogazione eliminando una delle cause

più frequenti di scorretta esecuzione della terapia. Questa innovativa tecnologia di erogazione favorisce una maggior deposizione polmonare e una minor dispersione orofaringea. Gli studi condotti hanno dimostrato per le nuove formulazioni HFA-BDP una sicurezza e un'efficacia paragonabile a CFC-BDP. Questi dati dimostrano l'importanza dei continui progressi nella terapia inalatoria steroidea, riguardanti sia le molecole farmacologiche a nostra disposizione sia le tecniche di somministrazione delle stesse per ottenere risultati sempre più soddisfacenti nel controllo dell'infiammazione delle vie aeree nella patologia asmatica, specialmente considerando la popolazione pediatrica.

Bibliografia

- De Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:12-23.
- Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1015-9.
- SIGN 153, British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network, September 2016.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with metaanalysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al.; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82.
- Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalized children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002886.
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014;2:497-506.
- www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/
- Dati IMS UK, 2016.
- Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al.; Aerosol Drug Management Improvement Team. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med* 2011;105:1099-103.
- Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PA. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:441-6.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002738.
- Molimard M, Le Gros V, Robinson P, et al. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:91-5.
- Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:646-51.
- Peters SP, Benninger M, Hankin CS, et al. Incidence of oral candidiasis among patients with asthma receiving fluticasone propionate / salmeterol dry powder inhaler versus beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane: large-scale retrospective claims analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; AB2 Abstracts:6.
- Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *J Clin Pharm Ther* 2009;34:1-12.
- Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74.
- Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, et al.; ADMIT Group. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med* 2013;107:495-502.

- 19 Kshatriya RM, Khara NV, Paliwal RP, et al. Evaluation of proficiency in using different inhaler devices among intern doctors. *J Family Med Prim Care* 2016;5:362-6.
- 20 Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, et al. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:71-9.
- 21 Levy ML, Hardwell A, McKnight E, et al. Asthma patients' inability to use a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013;22:406-11.
- 22 Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
- 23 Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497-504.
- 24 Burgel PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009;18:80-95.
- 25 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.
- 26 Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:376-88.
- 27 Mostgaard G, Siersted HC, Hansen HS, et al. Reduced forced expiratory flow in schoolchildren with respiratory symptoms: the Odense Schoolchild Study. *Respir Med* 1997;91:443-8.
- 28 Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, et al. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:730-6.
- 29 Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, et al. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999;115:68-74.
- 30 Nagel MW, Wiersema KJ, Bates SL, et al. Size analysis of a pressurized metered dose inhaler-delivered solution formulation by an Aerosizer-LD time-of-flight aerosol particle size spectrometer. *J Aerosol Med* 2002;15:75-85.
- 31 Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12:1346-53.
- 32 Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, et al. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999;115:343-51.
- 33 Pedersen S, Warner J, Wahn U, et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002;109:1-10.
- 34 Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, et al. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:71-9.