



Congresso ERS 2018: il resoconto dei giovani SIMRI

Un gruppo di Junior Members della SIMRI ha partecipato al congresso internazionale dell'ERS (European Respiratory Society), tenutosi a Parigi dal 15 al 19 settembre 2018: in questo documento hanno raccolto i loro resoconti sulle principali sessioni, relazioni ed eventi di questo importante evento dedicato alle malattie respiratorie.



INDICE

1. “Recent advances in primary ciliary dyskinesia” (Virginia Mirra – Roma)
2. New ideas about respiratory and sleep physiology in children (Alessandro Onofri - Roma)
3. Cystic Fibrosis: microbiological aspects and new treatments; Cystic Fibrosis: diagnosis and monitoring (Giuseppe Parisi - Catania)
4. Pediatric year in Review: What’s new in neonatology (Federica Porcaro – Roma)
5. “ Bronchoscopic evaluation of recurrent/persistent pneumonia in children” (Michele Ghezzi - Bergamo)
6. The Challenge of New Inhalers (Paolo Del Greco – Empoli)
7. Infectious agents and childhood asthma – implications for prevention and treatment. (Francesco Sansone - Chieti)
8. “What’s new in paediatric asthma?” (Giulia Cangiano – Verona)

1 - “Recent advances in primary ciliary dyskinesia”

Virginia Mirra; UOC Broncopneumologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

Anche quest’anno una sessione del congresso internazionale sulle malattie respiratorie è stata dedicata alla discinesia ciliare primitiva (DCP). In particolare la ricerca nel campo della genetica di questa malattia è in continua evoluzione. La discinesia ciliare primitiva è una malattia multifattoriale e si ipotizza che più di 200 geni ne siano responsabili.

Il professor Omran ha investito la maggior parte delle sue risorse nello sviluppo di un laboratorio specializzato a Munster (Germania), ormai uno dei più importanti punti di riferimento Europeo per la ricerca nel campo della genetica di questa patologia. I geni finora identificati sono 33, ma tale numero è in continua evoluzione. Di particolare rilievo la presentazione di un nuovo gene (PIH1D3), che codifica per una proteina coinvolta nel pre-assemblaggio dei fattori costituenti il ciglio. Tale mutazione è stata al momento identificata in due pazienti analizzati.

Inoltre, importanti evidenze emergono dallo studio della motilità e della immunofluorescenza degli spermatozoi di questi pazienti, che potrebbero offrire nuove possibilità per lo studio genotipo-fenotipo.

A seguire il dott. Haarman di Amsterdam, facendo riferimento alle ultime raccomandazioni sulla DCP ha mostrato le principali tecniche utilizzate nella diagnostica di tale patologia. La diagnosi dipende dal risultato di molteplici test, non disponibili in tutti i paesi e spesso costosi. Il relatore ha cercato di definire il ruolo del pediatra e dello specialista nella gestione di questi pazienti, identificando i segnali di allarme che suggeriscono l’esecuzione di ulteriori approfondimenti e l’invio al centro specialistico. In particolare, la storia di distress respiratorio in epoca neonatale, non spiegato da altre cause, l’esordio precoce di tosse produttiva cronica e di congestione nasale cronica, difetti di lateralità degli organi, rappresentano criteri diagnostici ad alta specificità e sensibilità, che devono indurre lo specialista ad eseguire ulteriori approfondimenti. Le principali indagini utilizzate a scopo diagnostico sono l’ossido nitrico nasale, che attualmente è il test di screening, la videomicroscopia ad alta velocità, il cui utilizzo è in discussione tra gli esperti Europei ed Americani, in quanto necessita di un’expertise adeguato, l’esame ultrastrutturale del ciglio, l’analisi genetica e l’immunofluorescenza.

Inoltre, è stato proposto un algoritmo diagnostico in grado di guidare verso la diagnosi più corretta, sulla base della storia clinica e dei risultati degli esami effettuati, (PICADAR score). Permettendo quindi di identificare una diagnosi certa, compatibile con la discinesia ciliare primitiva, una diagnosi altamente probabile, frutto di una storia clinica suggestiva ma di risultati che non danno una definizione certa di diagnosi o altamente improbabile. La mancanza di un ‘gold standard’ diagnostico rende la diagnosi di questi pazienti spesso complessa.

La dott.ssa Kuehni ha mostrato le più recenti evidenze in campo clinico e ha identificato le manifestazioni all’esordio e nelle epoche successive più suggestive di malattia.

Il dott. Burgel di Parigi ha messo a confronto le raccomandazioni pubblicate su due review pubblicate su Eur Respir J 2009 e Pediatr Pulmonol 2016, sulla gestione dei pazienti con DCP, per offrire una linea comune nella loro gestione. In particolare, da quest’analisi è emerso che le principali raccomandazioni a cui attenersi sono: l’esecuzione di una pulizia nasale periodica, associata ad una quotidiana fisioterapia respiratoria, mediante l’utilizzo della PEP mask, l’inizio di una terapia antibiotica precoce ed aggressiva in caso di riacutizzazione respiratoria, l’esecuzione della vaccinazione antinfluenzale nel periodo autunnale e il follow-up presso un centro specialistico.

Inoltre, precise indicazioni sono emerse dall'analisi della letteratura, riguardo gli esami di routine da effettuare nel corso del follow-up.

È importante, nel sospetto di DCP rivolgersi a centri specializzati nella cura di tale patologia. Tuttavia, anche talvolta la diagnosi può rimanere comunque incerta. Obiettivo comune è standardizzare la gestione di questi pazienti, in modo da ridurre il ritardo diagnostico, frequente in questi pazienti.

2- New ideas about respiratory and sleep physiology in children

Alessandro Onofri; U.O.C. Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma. Email: alessandro.onofri@opbg.net.

La sessione “New ideas about respiratory and sleep physiology in children” si è tenuta il giorno 18.09.2018 alle ore 8.30.

Tale sessione si è aperta con una breve presentazione del protocollo brasiliano “Sleep Clinical Record”, un questionario applicabile a bambini affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) tra i 4 e gli 11 anni. Lo studio multicentrico presentato era volto a valutare sensibilità e specificità di tale strumento. L’SCR valuta 11 aree (sintomi ed esami clinici) fornendo un punteggio da 0 a 18 ove 6.5 è considerato positivo. Più alto è il punteggio maggiore la probabilità diagnostica di OSA. Lo studio si proponeva di effettuare un confronto con la polisonnografia. La sensibilità dello strumento è risultata alta, mentre la specificità è risultata piuttosto bassa.

La successiva presentazione aveva come oggetto la valutazione del gene Glutathione-s-transferasi (GSTT1) nel determinare una peggiore funzionalità respiratoria nei pazienti esposti a fumo di tabacco di età compresa tra i sei e i 24 mesi. Tali dati hanno suggerito che nei pazienti esposti a fumo in utero con assenza del gene la funzionalità respiratoria presenta un declino più marcato.

Nicole Beydon ha presentato uno studio monocentrico in merito alla risposta al broncodilatatore nei bambini asmatici con spirometria normale. Tale studio svolto dal 2009 al 2017 ha evidenziato risposta al broncodilatatore positiva nei bambini asmatici con spirometria basale normale solo nel 4.9% dei casi.

La valutazione del frenulo linguale nei bambini in età scolare con e senza disturbi respiratori del sonno era il topic della presentazione della dott.ssa Evangelisti. Il gruppo ha valutato 504 bambini in età scolare: di questi l’8.3% (42 bambini) è risultato positivo a disturbi respiratori del sonno. I bambini con frenulo linguale corto confrontati con i bambini con frenulo linguale normale sono risultati più frequentemente affetti da disturbi respiratori del sonno e malocclusioni dentarie. I bambini con malocclusione e frenulo linguale corto hanno mostrato un’alta possibilità di associazione con sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Tale interessante studio ha pertanto messo in evidenza la necessità di una precoce valutazione multidisciplinare dei bambini affetti da frenulo linguale corto, in particolare qualora presentino associata malocclusione dentaria, con l’obiettivo di escludere la presenza di OSA.

La dott.ssa Trucco ha esposto uno studio retrospettivo svolto presso il Royal Brompton Hospital per valutare il ruolo del monitoraggio della CO₂ nella diagnosi dei disturbi respiratori del sonno. L’ipotesi della ricerca è stata di valutare se il monitoraggio della CO₂, in aggiunta al monitoraggio cardiorespiratorio, sia necessaria nel valutare i disturbi respiratori del sonno in bambini altrimenti sani (ad eccezione di sospetta OSA) rispetto ai bambini con comorbidità (laringomalacia, patologia neuromuscolare, obesità, cardiopatie congenite ecc.). Nei pazienti sani con sintomi di OSA l’esecuzione della CO₂ e l’eventuale riscontro di valori di CO₂ incrementati, non ha modificato in nessun paziente l’approccio e la gestione di questi bambini. Al contrario, nei bambini affetti da comorbidità, l’esecuzione della CO₂, ha comportato modifiche dell’approccio e della gestione (in 20/383 pazienti), in particolare ha reso necessario l’avvio di ventilazione meccanica non-invasiva o di CPAP.

3 - Cystic Fibrosis: microbiological aspects and new treatments; Cystic Fibrosis: diagnosis and monitoring

Giuseppe Fabio Parisi; UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica - Università di Catania

Nel corso dell'ultimo decennio abbiamo assistito a progressi significativi nella gestione dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). Infatti, la diagnosi precoce, l'assistenza nei centri specializzati e una terapia più intensiva hanno contribuito ad aumentare l'età media di sopravvivenza.

La prima sessione di comunicazioni orali, moderata da Jurg Barben e Edward McKone, si è concentrata sugli aspetti microbiologici e sui nuovi trattamenti nella FC.

Il primo relatore è stato Barry Linnane (UHL, Limerick, Irlanda) con una presentazione dal titolo "Prospective case-control study describing the lower airway microbiome in pre-school children with cystic fibrosis". Il suo gruppo di lavoro ha studiato il microbioma delle vie aeree inferiori in una coorte di bambini in età prescolare affetti da FC confrontando i risultati con quelli provenienti da una coorte di controlli sani. I dati del microbioma sono stati ottenuti utilizzando il sequenziamento del gene ribosomiale 16s e sono stati confrontati con i dati clinici, la coltura del BAL e i marker infiammatori dei pazienti affetti. I dati di 291 BAL provenienti da 50 controlli e 106 FC hanno mostrato che il microbioma delle vie aeree inferiori nei pazienti affetti da FC è del tutto differente rispetto ai controlli sani. Inoltre, esso non è influenzato dal precoce impiego di antibiotici e i primi cambiamenti nella diversità sono associati all'evidenza di infiammazione delle vie aeree.

Questo lavoro sottolinea l'importanza dello studio del microbioma delle vie aeree in pazienti con FC. Ciò conferma la possibilità che, come in altri distretti umani, i processi patogenetici nelle vie aeree dei pazienti con CF rappresentino il risultato di attività polimicrobiche e che la composizione e le perturbazioni del microbioma contribuiscano a definire lo stato di salute polmonare del paziente.

Il secondo relatore è stato Paul Brinkam per conto di Anne H. Neerinx (Academic Medical Center, Amsterdam, Paesi Bassi) con la presentazione "Detection of Pseudomonas aeruginosa exhaled breath of cystic fibrosis patients". Questo studio mirava a determinare l'accuratezza diagnostica dell'analisi dell'esalato in pazienti affetti da FC per la discriminazione tra infetti e non da Pseudomonas aeruginosa (PA). Essi, hanno raccolto dati da 18 bambini e 22 adulti con FC, 20 con e 20 senza colonizzazione delle vie aeree da PA. Hanno trovato che 12 su 132 composti organici volatili nell'esalato erano consistentemente diversi nei pazienti con infezione da PA rispetto a quelli non infetti.

Questo studio pilota mostra che l'analisi dei composti organici volatili espirati può diventare un metodo facile e veloce per identificare precocemente una infezione da PA nei pazienti CF e può quindi aiutare ad avviare un trattamento tempestivo.

Anche la successiva presentazione orale verteva sui metaboliti volatili nell'esalato. Il relatore è stato Astghik A. Baghdasaryan (University Children's Hospital, Zurich, Switzerland) con il lavoro dal titolo "Distinct volatile markers from Cystic Fibrosis pathogens with Secondary Electrospray Ionisation High-resolution Mass Spectrometry (SESI-HRMS)". Con questa tecnica, essi hanno analizzato tre repliche biologiche di metaboliti volatili specifici dei ceppi dei seguenti patogeni: S. aureus, S. maltophilia, H. influenzae, S. pneumoniae, E. coli, B. cepacia, P. aeruginosa. Hanno trovato una buona ripetibilità tra le misurazioni e una variazione minima tra i replicati biologici. Questo ha portato a identificare serie uniche di 4-12 marcatori volatili per P. aeruginosa, H.

influenzae, S. pneumoniae, S. aureus ed E. coli. Diversi marcatori per P. aeruginosa, B. cepacia e S. maltophilia erano strettamente correlati. La forza di tale studio era di identificare serie uniche di marcatori volatili per batteri rilevanti per la FC utilizzando la tecnica SESI-HRMS.

Nella quarta presentazione, Mirjam Stahl (Univ. Di Heidelberg, Germania) ha parlato del suo lavoro "Randomized, double-blind, controlled trial of preventive inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (PRESIS)". Lo scopo di tale studio era di determinare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione per via inalatoria di soluzione ipertonica al 6% rispetto alla soluzione isotonica in 42 bambini con FC. Essi hanno dimostrato che l'inalazione con soluzione salina ipertonica è sicura nei neonati ed è associata ad una riduzione dei valori di Lung Clearance Index (LCI), indice di disomogeneità ventilatoria, e ad un significativo aumento di peso corporeo dopo 12 mesi rispetto alla sola soluzione salina isotonica. Pertanto, l'inalazione di soluzione salina ipertonica può essere più efficiente di quella isotonica.

L'ultima presentazione è stata esposta da Erik W. Bush (Arrowhead Pharmaceuticals, Madison, WI, USA) e il titolo era "Targeting α ENaC with an epithelial RNAi trigger delivery platform for the treatment of cystic fibrosis". Questo complesso lavoro mirava a valutare l'efficacia della tecnologia Targeted RNAi Molecole per sviluppare degli inibitori del canale epiteliale del sodio (ENaC) che, nei pazienti affetti da FC, risulta iperfunzionante al contrario della proteina CFTR. L'inalazione di tale composto, in modelli animali, ha determinato un miglioramento della clearance muco-ciliare con buona tollerabilità.

La seconda sessione di comunicazioni orali, moderata da Alex Horsley e Laurie Smith, era incentrata sulle novità riguardanti la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti con FC.

Il primo relatore è stato Renee Jensen (The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada), con la presentazione "Do deviations in tidal breathing impact multiple breath washout measurements?". Il Lung Clearance Index (LCI) è un indice della disomogeneità ventilatoria che si ottiene attraverso l'esecuzione di Multiple Breath Washout Test (MBW). Il MBW consiste nel far respirare un gas tracciante inerte a volume corrente attraverso un circuito chiuso. Tale test è sempre più utilizzato ma durante la sua esecuzione, i pazienti devono mantenere una respirazione a volume corrente, evitando i sospiri. La maggior parte dei bambini respira naturalmente a 8-13 ml / kg di peso corporeo ideale e la respirazione molto al di fuori di questo intervallo può avere un impatto sui risultati MBW. Pertanto, lo scopo dello studio era quello di identificare la distribuzione dei volumi correnti durante i test MBW nei bambini e valutare se le deviazioni naturali dalla gamma ideale influissero sui risultati MBW. Gli autori dello studio hanno dimostrato che all'interno dell'intervallo dei volumi correnti osservati, le deviazioni secondarie dall'ampiezza del volume corrente e dai sospiri ideali non influiscono in modo significativo sull'LCI.

La seconda presentazione ha esplorato il campo degli ultrasuoni. Il relatore è stato Ioana Ciuca (Timisoara, Romania) con il lavoro intitolato "Lung clearance index and lung ultrasound in cystic fibrosis children". L'ecografia polmonare può essere impiegata anche in FC per rilevare alterazioni strutturali come l'enfisema, i consolidamenti, l'infiammazione interstiziale o le bronchiectasie. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare se esiste una correlazione tra lo score ecografico di anomalie polmonari (LUS) e l'indice di disomogeneità ventilatoria (LCI) in una coorte di 42 bambini con FC. Gli autori hanno trovato una correlazione importante, statisticamente significativa, tra il danno polmonare valutato dal punteggio LUS e l'LCI. Quindi, hanno ipotizzato che il punteggio LUS possa essere usato per una valutazione iniziale dei danni ai polmoni in FC.

La terza presentazione è stata "Repeatability of ventilation and perfusion assessment by functional MRI in children with CF", esposta da Sylvia Nyilas (Berna, Svizzera). L'obiettivo di questo studio

è stato quello di valutare la ripetibilità dello studio ventilo-perfusivo mediante risonanza magnetica polmonare (MRI) in pazienti affetti da FC. Per far ciò, sono state ripetute due MRI a distanza di 24 ore in 22 bambini con CF e 12 controlli sani di età corrispondente. I risultati di tale valutazione hanno mostrato solo una minima variazione tra le due misurazioni, dimostrando come tale metodica possa essere utilizzata in modo promettente per la diagnosi precoce della patologia polmonare associata alla FC.

Nella successiva presentazione, Laurie Smith (Sheffield, Regno Unito) ha presentato “The effect of inhaled lung volume on ventilation heterogeneity in CF using 3He MRI”. Nei pazienti con FC, è già stata dimostrata un’alterazione della ventilazione valutata con la metodica della MRI con elio iperpolarizzato (3He MRI). Tuttavia, non è mai stata effettuata una correlazione tra tale indagine strumentale e l’LCI. Gli autori hanno così dimostrato, in una coorte di 32 pazienti con FC, che esiste una forte correlazione tra 3He MRI e LCI.

Il quinto relatore è stato S. Hardy (Bruxelles, Belgio) con la presentazione dal titolo “Comparison between the 1-minute sit-to-stand test and quadriceps strength in patients with cystic fibrosis”. Il test one-minute-sit-to-stand (1STST) ha la capacità di valutare la forza muscolare periferica e la resistenza e non è stato ancora ben valutato nella FC. L’obiettivo degli autori dello studio era di correlare l’esito del 1STST e la forza del quadricipite valutata con dinamometro in 34 pazienti con FC. Essi hanno dimostrato che il 1STST potrebbe essere una buona alternativa al dinamometro per stimare la forza del quadricipite in pazienti con FC. Inoltre, questo test è facilmente eseguibile durante le visite di routine e riproducibile.

Nell’ultima presentazione, Freddy Frost (Liverpool, Regno Unito), ha discusso il lavoro “Glycaemic variability indices are associated with increased pulmonary function decline in people with cystic fibrosis”. Si tratta di un’analisi retrospettiva effettuata su 56 pazienti FC sottoposti a monitoraggio continuo dei livelli di glicemia (CGM). Tutte le misure di variabilità glicemica hanno mostrato una correlazione inversa con il FEV1. Pertanto, gli indici di variabilità glicemica sembrano avere un’associazione coerente con gli esiti del diabete correlato alla FC, forse perché causano una microangiopatia nel letto vascolare polmonare.

Tutte le presentazioni sono state davvero interessanti e mostrano come la ricerca nel campo della FC sia estremamente vivace.

4 - Pediatric year in Review: What's new in neonatology

Federica Porcaro; U.O.C. Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma.

La broncodisplasia è una malattia polmonare cronica che segue ad un quadro di distress respiratorio neonatale in bambini nati pretermine. Fattori genetici, materni (assunzione di sostanze tossiche, consumo di fumo di tabacco, diabete mellito, eccesso ponderale, malnutrizione, ipossiemia cronica, infiammazione cronica, corioamnionite, rottura prematura delle membrane), placentari (riduzione dei fattori pro-angiogenetici e dei progenitori delle cellule endoteliali, aumento dei fattori anti-angiogenetici) e neonatali (ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita, sepsi, squilibrio emodinamico, durata del supporto ventilatorio in epoca post-natale) contribuiscono all'anomalo sviluppo alveolare e vascolare polmonare tipici del polmone broncodisplastico.

Tale anomalia di sviluppo, riguardante soprattutto le fasi di sviluppo polmonare canalicolare e sacculare, determina un arresto della crescita del parenchima polmonare cui seguirà l'insorgenza di ipertensione polmonare.

Quest'ultima rappresenta la causa più frequente di morbilità e mortalità nei bambini nati pretermine.

Al momento non sono disponibili markers in grado di predire lo sviluppo dell'ipertensione polmonare associata alla broncodisplasia. Tuttavia, studi recenti di metabolomica descrivono una riduzione dei fosfolipidi contenenti la colina e un aumento delle ossilipine (PGE1, PGE2, PGF2a, 9- e 13-HOTE, 9- e 13-HODE, e 9- e 13-KODE) nel sangue cordonale ed un incremento dei livelli di ceramidi nelle secrezioni tracheali dei bambini nati pretermine. Le alterazioni rilevate correlano non solo con la presenza della broncodisplasia, ma altresì con la severità della stessa.

Sebbene l'utilizzo degli steroidi in epoca prenatale non riduca la frequenza della broncodisplasia nei bambini nati pretermine, si conferma il ruolo degli stessi nella riduzione del tasso di mortalità nei bambini di età compresa tra le 22-28 settimane di età gestazionale.

1. Kumar VHS. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Children* (Basel). 2017; 4(9).
2. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 269(1): 40-4.
3. Sriram S, Schreiber MD, Msall ME, Kuban KCK, Joseph RM, O' Shea TM, Allred EN, Leviton A; ELGAN Study Investigators. Cognitive Development and Quality of Life Associated With BPD in 10-Year-Olds Born Preterm. *Pediatrics*. 2018; 141(6).
4. Mandell EW, Abman SH. Fetal Vascular Origins of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017; 185: 7-10.e1.
5. Lio A, Rosati P, Pastorino R, Cota F, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Mappa I, Buongiorno S, Zannoni GF, Romagnoli C, Vento G. Fetal Doppler velocimetry and bronchopulmonary dysplasia risk among growth-restricted preterm infants: an observational study. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e015232.
6. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Bell EF, Ambalavanan N, Jobe AH, Goldberg RN, D'Angio CT, Stoll BJ, Shankaran S, Laptook AR, Schmidt B, Walsh MC, Sánchez PJ, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality and pulmonary

outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(1): 130.e1-130.e13.

7. La Frano M, Fahrman J, Grapov D, Pedersen T, Newman JW, Fiehn O, Underwood MA, Mestan KK, Steinhorn R, Wedgwood S. Umbilical Cord Blood Metabolomics Reveal Distinct Signatures of Dyslipidemia Prior to Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018. [Epub ahead of print].

8. van Mastrigt E, Zweekhorst S, Bol B, Tibboel J, van Rosmalen J, Samsom JN, Kroon AA, de Jongste JC, Reiss IKM, Post M, Pijnenburg MW. Ceramides in tracheal aspirates of preterm infants: Marker for bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0185969.

5 - “ Bronchoscopic evaluation of recurrent/persistent pneumonia in children”

Michele Ghezzi; UO Pediatria, Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro (Bergamo)
Email: micheleghezzi83@yahoo.it

Nel corso del recente congresso dell’ “European Respiratory Society” grazie al supporto della SIMRI e al progressivo coinvolgimento dei membri Junior della società nelle attività del congresso ERS ho avuto modo di moderare una delle sessioni “Meet the Expert”.

Questo tipo di sessioni hanno una impostazione fortemente didattica e danno l’opportunità ai partecipanti di approfondire argomenti specifici, sfruttando l’opportunità di confrontarsi con professionisti di grande esperienza.

La sessione intitolata “ Bronchoscopic evaluation of recurrent/persistent pneumonia in children” è stata condotta dal Prof. Bülent Taner Karadag di Istanbul.

Durante la sessione sono state analizzate le indicazioni e le controindicazioni, in realtà poche, all’esecuzione di un esame endoscopico in età pediatrica. Come sottolineato nel corso della lezione “If there is doubt for bronchoscopy, it should be performed”.

Solo poche situazioni raccomandano l’utilizzo del broncoscopio rigido nell’ambito pediatrico, come ad esempio la rimozione dei corpi estranei.

Dopo aver considerato la differenza tra polmonite persistente e ricorrente, è iniziata l’analisi delle diverse situazioni che si possono incontrare valutando un paziente con fibrobroncoscopia con questo tipo di indicazione. Ciascuna possibile diagnosi è stata poi discussa mostrando i filmati dei relativi esami endoscopici. Tra le condizioni più discusse il ruolo della broncoscopia nella diagnosi di tubercolosi, che ovviamente cambia in base all’epidemiologia nei diversi paesi e nella diagnosi di corpo estraneo endobronchiale.

Il corso ha dimostrato l’utilità della broncoscopia come strumento diagnostico in pneumologia pediatrica, e in particolare nei casi di polmoniti ricorrenti in cui si possono riscontrare molte diagnosi differenziali: tra le più frequenti oltre alla tubercolosi e al corpo estraneo già citati, ostruzioni bronchiali da “mucus plugs” e la malacia delle vie aeree.

6 - The Challenge of New Inhalers

Paolo Del Greco; UOC Pediatria e Pneumologia Pediatrica, Ospedale San Giuseppe, Empoli

Sabato 15 settembre è stata una giornata interamente dedicata ai corsi preliminari e come unica sessione Plenaria è stato trattato il tema del Primary Care, focalizzando prevalentemente le relazioni sul tema della prevenzione.

Il prof J. Kocks dell'Università di Groningen ha trattato la delicata tematica dell'utilizzo (e non!) degli erogatori farmacologici per il trattamento prevalentemente di COPD ed asma e di come un loro corretto utilizzo potrebbe prevenire ed evitare eventuali recidive e il peggioramento delle suddette patologie.

Come la gran parte delle sessioni di questo convegno, sono state proposte domane interattive in cui la platea poteva rispondere istantaneamente; la prima slides di questa presentazione domandava "quant'è la percentuale di tempo che spendete per prescrivere un farmaco (ed il suo inhaler) e quanta quella con cui spiegate il corretto utilizzo di questo? Quasi il 60% di presenti riferisce di dedicare più tempo alla prescrizione (che impieghiamo in un paio di minuti) che alla spiegazione del corretto utilizzo del dispositivo medico (e nel nostro caso sarebbe una spiegazione indiretta, passando dalla madre al bambino). Anche in alcuni trial scientifici per nuove molecole farmacologiche è stato riscontrato che l'utilizzo corretto dell'inhaler (o proprio l'utilizzo del farmaco stesso!) si aggira intorno all'80%, percentuale che drasticamente crolla al 40% quando anonimamente è stato chiesto ai pazienti, prevalentemente di età adulta, che rispondevano a questionari forniti in cliniche dove viene trattata la COPD e l'asma. Indubbiamente la ricerca scientifica è molto più inclinata a studi riguardanti la scoperta delle cause di nuove malattie o di nuovi farmaci per curarle, mentre sempre pochi sono gli studi che cerchino di rivalutare se l'utilizzo e le modalità di somministrazione degli attuali farmaci sia quella giusta.

Dal 2014 in Olanda è nato l'Inhaler Research Workgroup (con piattaforma disponibile ovviamente nel web). Consiste in un gruppo di lavoro costituito da scienziati ed operatori sanitari di diverse discipline (ad esempio farmacisti, medici, psicologi) con lo scopo di trovare modi e tecniche per migliorare la tecnica per l'utilizzo dei dispositivi medici nei pazienti con asma e COPD. Attualmente diverse nazioni europee stanno partecipando con studi prevalentemente di review ed a breve con RCT, strutturando così un team di ricerca multidisciplinare internazionale. Dalle ultime valutazioni emerge come la corrente pratica comune è caratterizzata da spiegazioni sull'utilizzo dei dispositivi medici prevalentemente alla fine della visita medica e per non più di 5 minuti, alle valutazioni successive non viene richiesto un feedback o una dimostrazione di come il paziente utilizzi il dispositivo, come talvolta venga banalizzato sulla semplicità del dispositivo inducendo il paziente a eseguire la tecnica in modo sbrigativo e infine come manchi una visita di follow up per rivalutare il corretto utilizzo dello strumento (forse davvero troppo considerando le lunghe file d'attesa per le visite!). L'obiettivo è impiegare almeno 15-20 minuti per la spiegazione sull'utilizzo del dispositivo e rivalutare (anche da personale sanitario infermieristico o fisioterapico) ad ogni controllo medico il corretto utilizzo di questo.

Infine viene presentata una "flowchart for type of inhaler" che indirizza il medico a scegliere il dispositivo più consono in base alla capacità inspiratoria del paziente, sulla riuscita nel trattenere il respiro per almeno 5-10 sec, potendo quindi consigliare l'utilizzo di farmaci da assumere per via aerea e per via inalatoria con distanziatore (MDI) Metered Dose Inhaler/pre dosati prevalentemente a pazienti neurologici e per quelli di fascia pediatrica (prescolare e scolare), mentre riservare l'utilizzo di inalatori a polvere secca (DPI) Dry Dose Inhaler e dei Soft Mist Inhaler (SMI)

esclusivamente a pazienti adulti o adolescenti che utilizzerebbero con scarse compliance il distanziatore (con difficoltà verrà portato il distanziatore a una partita di calcio!).

Il prof Kocks conclude come ad oggi indubbiamente la prevenzione deve cominciare in primis dal personale medico e paramedico per l'educazione dei pazienti alla corretta scelta ed utilizzo del dispositivo, poi come la ricerca scientifica dovrebbe ideare dispositivi sempre più pratici e "comodi" affinché il paziente possa ricordarsi che quel farmaco dovrà "accompagnarlo" nella sua vita quotidiana dato che il trattamento è rivolto alla prevenzione di una patologia cronica.

È necessario ricordare che il mancato utilizzo del distanziatore per i farmaci pressurizzati (MDI) comporta l'inalazione di meno della metà della molecola...ma a tutt'oggi se cercassimo nel web "spray per l'attacco d'asma" le prime immagini immortalano persone che utilizzano scorrettamente il farmaco!

- Darbà J, Ramírez G, Sicras A, Francoli P, Torvinen S, Sánchez-de la Rosa R. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Oct 29
- Suzuki ÉY, Amaro MI, de Almeida GS, Cabral LM, Healy AM, de Sousa .Development of a new formulation of roflumilast for pulmonary drug delivery to treat inflammatory lung conditions. *Int J Pharm.* 2018 Aug 18.
- Ruud KW, Rønningen SW, Faksvåg PK, Ariansen H, Hovland R. Evaluation of a structured pharmacist-led inhalation technique assessment service for patients with asthma and COPD in Norwegian pharmacies. *Patient Educ Couns.* 2018 Oct
- Ferguson GT, Hickey AJ, Dwivedi S. Co-suspension delivery technology in pressurized metered-dose inhalers for multi-drug dosing in the treatment of respiratory diseases. *Respir Med.* 2018 Jan.

7 - Infectious agents and childhood asthma – implications for prevention and treatment

Francesco Sansone; Università G. D'Annunzio - Chieti.

Questa sessione del congresso internazionale ERS 2018, tenutosi a Parigi tra il 15 e il 19 Settembre u.s., ha considerato le possibili relazioni esistenti tra infezioni respiratorie dell'infanzia e lo sviluppo di asma, promuovendo un'interessante discussione circa nuove ipotesi di trattamento per la prevenzione dell'asma stessa. Le 4 relazioni componenti la suddetta sessione sono di seguito riassunte.

EARLY-LIFE VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS AND CHILDHOOD ASTHMA INCEPTION – CAN WE UNLINK THE ASSOCIATION?(Louis Bont)

La relazione parte da una domanda: la bronchiolite virale rappresenta un fattore cruciale per lo sviluppo di asma in bambini predisposti? Alla nascita ogni bambino può presentare o meno dei fattori di rischio per lo sviluppo di asma, ma nei bambini privi di fattori di rischio un'infezione virale delle basse vie aeree può determinare la comparsa di asma? Lo studio COAST (Jackson *AM J Respir Crit Care Med* 2012) ha dimostrato come la sensibilizzazione allergica non sia un risultato dell'infezione da Rhinovirus, ma viceversa è la sensibilizzazione a precedere l'infezione. Quindi la bronchiolite virale non è la causa della sensibilizzazione allergica, ma potrebbe comunque rappresentare un fattore scatenante l'asma.

Per quanto riguarda il VRS (virus respiratorio sinciziale), agente eziologico predominante della bronchiolite acuta del lattante, è nota la sua associazione con lo sviluppo di wheezing in età prescolare (Stein *Lancet* 1999). Studi epidemiologici hanno messo in evidenza come la maggior parte dei bambini ospedalizzati per bronchiolite da VRS avessero già in precedenza una ridotta funzionalità polmonare (Zomer *Eur Respir J* 2014). La profilassi con Palivizumab è efficace nel ridurre il wheezing nel 50% dei pazienti trattati nel primo anno di vita (Blanken *N Engl J Med* 2013), ma nello studio MAKI (Scheltema *Lancet Respir Med* 2018) non è stata trovata nessuna differenza tra la FEV1 di bambini trattati con Palivizumab e il gruppo di controllo (placebo); pertanto VRS può rappresentare un fattore causale per lo sviluppo di wheezing, ma lo stesso non si può dire per lo sviluppo di asma.

IT'S NOT JUST VIRUSES – THE AIRWAY MICROBIOME, BACTERIA-VIRUS INTERACTIONS AND CHILDHOOD ASTHMA (Avraham Beigelman)

L'associazione tra infezioni virali delle basse vie aeree e lo sviluppo di asma è ormai noto, ma non basta da sola a sostenere una relazione diretta causa-effetto. L'ipotesi di un'interazione tra batteri e virus potrebbe caratterizzare meglio questa associazione e colmare i dubbi oggi presenti. Uno studio recente ha confrontato il microbioma nasofaringeo di lattanti affetti da bronchiolite da VRS, notando che i bambini che non avevano sviluppato wheezing successivamente all'infezione presentavano una percentuale maggiore di *Lactobacillus* (Rosas-Salazar *J Allergy Clin Immunol* 2018). La colonizzazione del nasofaringe da parte di *Lactobacillus* potrebbe quindi rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di wheezing post-VRS oppure essere un marker di minore suscettibilità.

Viene quindi mostrato uno studio in cui pazienti con bronchiolite da VRS ospedalizzati venivano randomizzati a ricevere un trattamento antibiotico a base di Azitromicina oppure placebo per 14 giorni. I risultati hanno evidenziato una riduzione del 50% del tasso di incidenza di wheezing nel gruppo trattato con antibiotico rispetto al gruppo di controllo a 1 anno di distanza (Beigelman A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015). Questo potrebbe essere spiegato dall'effetto antinfiammatorio dell'Azitromicina (riduzione dell'IL-8 nel lavaggio bronchiale dei pazienti trattati) e da una differenza nella composizione del microbioma al termine del trattamento antibiotico. Infatti il microbioma nasofaringeo dei pazienti trattati con placebo presentava mediamente una quantità molto più elevata di *Moraxella* rispetto al gruppo trattato con Azitromicina.

L'attenzione viene poi rivolta alla popolazione prescolare, dove lo studio COPSAC cohort ha evidenziato la presenza sia di batteri e che di virus nelle vie aeree di bambini asmatici durante le riacacerbazioni, ma in misura maggiore di batteri (Carlsson CJ et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015). È quindi possibile utilizzare la terapia antibiotica per la prevenzione o il trattamento delle riacacerbazioni di asma? Recenti studi hanno dimostrato una riduzione della durata e della gravità delle riacacerbazioni nei pazienti trattati con Azitromicina (Stokholm J et al. *Lancet Respir Med* 2016).

Infine si prende in considerazione la popolazione di bambini in età scolare. In uno studio condotto dal relatore, non ancora pubblicato, sono stati individuati 4 clusters principali nel microbioma nasofaringeo di questa particolare popolazione: *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Moraxella*. Durante le riacacerbazioni la proporzione percentuale dei diversi cluster cambia, a favore principalmente dello *Streptococco* e con la comparsa del cluster *Haemophilus*. La disbiosi potrebbe quindi giocare un ruolo fondamentale nella determinazione della gravità e della durata degli attacchi d'asma acuto.

THE ENVIRONMENT AND THE GUT MICROBIOME – INTERESTING ASSOCIATION OR A RICH FIELD FOR FUTURE THERAPIES? (*Erika von Mutius*)

La relazione si apre con un inquadramento sul microbioma intestinale, insieme dei microrganismi commensali del nostro apparato digerente che caratterizza ciascun individuo. Il microbioma presenta una variabilità interpersonale ed anche intrapersonale, in quanto la sua composizione cambia durante la crescita del soggetto in un vero e proprio processo di maturazione. Per analizzare e descrivere il microbioma vengono utilizzati diversi indici, tra cui i più importanti sono:

- α -diversity → corrisponde agli indici di Richness e Shannon e rappresenta il grado di variabilità all'interno del campione
- β -diversity → clustering dei batteri in diversi gruppi campione (es. asmatici vs non-asmatici).
- Microbial age → indica il grado di maturità del microbioma.

Per differenziare i diversi batteri presenti nel microbiota viene utilizzato il gene codificante per rRNA 16.

La domanda su cui è incentrata la relazione riguarda il possibile ruolo predittivo del microbioma nello sviluppo della patologia asmatica in età pediatrica. Diversi studi hanno cercato una correlazione tra le caratteristiche del microbioma e il rischio di sviluppare asma e i risultati sono stati vari:

- Rischio maggiore in caso di preponderanza di *Clostridium difficile* (Van Nimwegen et al 2011);
- Nessuna associazione (Bisgaard et al 2011);
- Rischio maggiore in caso di ridotta biodiversità (Abrahamson et al 2014);
- Wheezing atopico associato a una ridotta quantità di alcune classi batteriche tra cui *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Rothia* (Arrieta et al 2015);
- Rischio maggiore in caso di ridotta quantità di *Bifidobacterium*, *Akkermansia* e *Faecalibacterium* (Fujimura et al 2016).

Lo studio COPSAC ha recentemente valutato una simile associazione ma prendendo come campione un vasto numero di bambini rappresentativi della popolazione generale, riscontrando una minore rappresentazione di batteri *Roseburia*, *Faecalobacterium* e *Bifidobacterium* nei bambini con fattori di rischio per asma (Stokholm et al *Nature Com* 2018). Tale associazione è stata dimostrata solo nei campionamenti effettuati a 1 anno di vita, non in quelli precedenti. Nello stesso studio è stato anche notato come i bambini con una maturazione del microbioma più lenta fossero sempre quelli con familiarità per asma.

Vengono poi presi in considerazione i diversi fattori ambientali che potrebbero avere un impatto sulla maturazione del microbioma. Pare infatti esserci un'associazione tra la costituzione del microbioma e la presenza ad esempio di animali in casa (cani e gatti) o di altre persone di sesso maschile o femminile (fratelli o sorelle) (Stokholm et al *Nature Com* 2018). Uno studio su topi ha dimostrato che l'assunzione tramite gavage di polvere di epitelio di cane insieme con acaro della polvere conferisce protezione nei confronti dello sviluppo di asma. Un simile effetto si ottiene con la supplementazione orale di *Lactobacillus Johnsonii*, probabilmente per una sua capacità di alterare nel complesso il microbiota intestinale (Fujimura et al *PNAS* 2013).

La corte EFRAIM è stata utilizzata per studiare le modificazioni del microbioma da 2 a 12 mesi di vita, dovuto soprattutto all'assunzione di latte materno, e per cercare una qualche correlazione tra le caratteristiche del microbioma a 2 mesi di vita e lo sviluppo a 6 anni di asma. È stato così possibile trovare alcuni cluster di batteri correlati ad un maggior rischio di asma, tra cui *Enterococaceae*, e altri ad azione protettiva (*Prophyromonadaceae*, *Bacteroidaceae*). Inoltre i cluster a maggior rischio sono stati riscontrati tra i bambini non allattati al seno, nati da parto cesareo o da madre fumatrice. Analizzando la stessa popolazione a 1 anno di età si è notata la correlazione inversa tra la maturazione del microbiota intestinale e il rischio di sviluppare asma. A conferma di ciò l'abbondanza di *Enterococaceae*, riscontrata nei bambini ad alto rischio, è indice di scarsa maturazione del microbiota, mentre *Faecalobacterium* e *Ruminococcaceae* sono maggiormente presenti nel microbiota maturo e si associano a un basso rischio. Tuttavia nessuno dei fattori appena descritti è associato significativamente alla presenza di atopia o alterazioni della funzionalità polmonare se preso singolarmente. Le analisi effettuate a 1 anno di età risentono di un numero elevato di fattori ambientali, come l'alimentazione, più varia, e l'eventuale assunzione di antibiotici. Ulteriori studi dovranno valutare in che modo questi batteri influenzino la composizione e lo sviluppo del microbioma e quale sia il peso effettivo dei fattori ambientali in questo processo.

PRESCHOOL ASTHMA – HAVE RANDOMISED CONTROLLED TRIALS PROVIDED CLARITY ON MANAGEMENT? (*Jonathan Grigg*)

La seguente relazione prende in esame le evidenze scientifiche a sostegno delle diverse classi di trattamento per l'asma pediatrico, cominciando dai corticosteroidi inalatori (ICS). Una metanalisi ha chiaramente dimostrato l'efficacia degli ICS nel trattamento dell'asma, sebbene il numero dei pazienti arruolati nei diversi studi non sia tanto alto quanto ci si potrebbe aspettare e spesso l'intervallo di confidenza comprenda anche lo 0. Sarebbe quindi opportuno avere degli studi di maggiore consistenza a sostegno dell'effettivo beneficio di questi farmaci. (Sunitha V. Kaiser *Paediatrics* 2016). Riguardo all'uso intermittente di ICS in caso di wheezing episodico (ad es. indotto da infezione virale) rispetto ad un'assunzione giornaliera continua, gli studi non hanno evidenziato differenze sostanziali di efficacia (Zeiger *NEJM* 2011).

Si passa quindi all'analisi dell'efficacia del Montelukast. Diversi studi in passato ne hanno mostrato i benefici di utilizzo, in quanto permetterebbe di ridurre la dose di ICS necessaria per mantenere un adeguato controllo della sintomatologia. Tuttavia lo studio multicentrico WAIT non ha trovato alcuna differenza di efficacia del Montelukast rispetto al placebo (Chinetu Nwokoro et al *Lancet Respiratory Medicine* 2014). Questo probabilmente perché la popolazione non è selezionata e solo una percentuale di pazienti asmatici presenta una buona risposta all'antileucotrieno, per ragioni verosimilmente di natura genetica. Le metanalisi non hanno mostrato differenza tra la somministrazione giornaliera o intermittente: entrambe sono risultate inefficaci nel confronto con placebo (Hasan R. Hussein et al *Eur J Pediatr* 2017).

Per quanto riguarda l'impiego di corticosteroidi orali (OCS) nel trattamento di asma indotto da infezioni virali nella popolazione pre-scolare, gli studi presentano grande variabilità nei loro risultati e non sono conclusivi. Apparentemente non vi sono evidenze scientifiche a sostegno del loro utilizzo soprattutto in ambiente domestico, mentre per alcuni sottogruppi di pazienti ospedalizzati potrebbe esserci una certa efficacia (Elissa M. Abrams *Journal of Pediatrics* 2018).

In conclusione, la confusione generata dagli studi clinici sul trattamento dell'asma prescolare deriva probabilmente dal fatto che ogni classe farmaceutica presenta un effetto significativo solo su una piccola parte di popolazione responsiva, di cui non conosciamo ancora i fattori predittivi. Inoltre gli studi randomizzati controllati (RCTs) disponibili ad oggi sono troppo piccoli e generalizzati per poter risultare conclusivi. Per ovviare a questo problema potrebbero essere predisposti nuovi studi di maggiore portata o addirittura real-life studies, in grado di valutare anche l'aderenza nella vita di tutti i giorni alla terapia in esame.

8 - “What’s new in paediatric asthma?”

Giulia Cangiano; Verona

L’asma bronchiale è sicuramente la causa principale di problemi delle basse vie respiratorie in età pediatrica, viene gestita prevalentemente in regime ambulatoriale tranne in caso di episodio acuto grave che richieda supporto di ossigenoterapia, per cui è necessaria una gestione in PS.

Obiettivi della relazione presentata dal dott. Szlerfer sono stati: focalizzare l’attenzione sulla rapida evoluzione della ricerca sull’asma e riportare i più recenti studi, identificare se possibile le implicazioni cliniche che ne susseguono per aggiornare le linee guida.

Come per ogni malattia cronica l’obiettivo che ci si pone per valutare l’efficacia della terapia in atto è ovviamente il controllo della patologia, che per l’asma è uguale a qualsiasi livello di gravità della malattia e cioè: eliminare i sintomi, le limitazioni funzionali, la riduzione della qualità di vita, ridurre il rischio di riacacerbazioni, visite in PS in acuto, ricoveri, reazioni avverse alla terapia in atto. Per gestire la terapia, poi, viene usato lo schema con step-up e step-down pubblicato sulle linee guida GINA (ultima volta nel 2018).

Per valutare l’andamento clinico ambulatorialmente si può sicuramente usare il monitoraggio nel tempo della funzionalità respiratoria, comprensibile anche allo specialista che non si occupa prettamente di pneumologia. Dal punto di vista biochimico al momento per monitorare la malattia si usa il monitoraggio degli allergeni, la conta degli eosinofili e il FeNO, ma si ricercano nuovi markers (leucociti e/o eosinofili nell’espettorato, markers respiratori, altro).

Recenti studi hanno sottolineato che alcuni virus (RSV, parainfluenza ed influenza) sono associati con il fallimento terapeutico e quindi ci dovranno essere nuove considerazioni riguardo la prevenzione. Per quanto riguarda la gestione in questi bambini con andamento peggiorativo e asma moderato-severo è stato osservato che aumentare la dose cortisonica fino a 5 volte in caso di perdita funzionale non ha portato a miglioramenti clinici ma solo a riduzione della crescita. Da questo ultimo studio l’esigenza di trovare una nuova gestione terapeutica per questi pazienti, la proposta fatta uno studio di quest’anno è la terapia con budesonide-formoterolo anche nell’asma moderato. E’ stato infatti evidenziato che questa terapia effettuata al bisogno riduca le esacerbazioni e la loro gravità, allo stesso modo di quella con sola budesonide, ma con minori effetti collaterali.

Importante punto è anche la prevenzione delle riacutizzazioni stagionali, su questo nel 2015 è stato creato uno score composto da: prove allergiche cutanee, eosinofili, numero di riacacerbazioni, IgE totali, spirometria, FeNO. L’utilità di questo score è per esempio per i pazienti che non fanno terapia continuativa, perché possano intraprendere il trattamento con ICS subito prima delle possibili riacutizzazioni stagionali in base al punteggio; se necessario, nelle forme più persistenti, si potrà sempre valutare l’abbinamento di un corticosteroide al broncodilatatore di lunga durata.

Come potrebbero essere quindi aggiornate le linee guida?

- le traiettorie della funzionalità respiratoria sono di facile comprensione per i genitori e anche per i curanti che non si occupino prettamente di pneumologia pediatrica, dovrebbero essere quindi usate più spesso;
- intervenire a livello preventivo può evitare la perdita di funzione respiratoria;
- è possibile prevedere chi sarà a rischio per riacutizzazione quindi sarebbe utile inserire strumenti preventivi nella gestione;

- la terapia con ICS/LABA anche nell'asma moderato riduce l'esposizione successiva ai corticosteroidi e questo va preso in considerazione;
- dovremmo tutti spostare la nostra attenzione dal controllo dell'asma al benessere complessivo della persona.

References utili:

- McGeachie MJ et al. NEJM 2016;374:1842-1852
- Szeffler SJ et al. JACI 2012; 129_S9-23
- Castro M et al. NEJM 2018;378:2486-2496
- Merckx et al. Pediatrics 2018;142:Luglio 2018
- Jackson DJ et al. NEJM 2018;378:891-901
- O'Byrne PM et al. NEJM 2018;378:1865-1876
- JACI 2017;140:1130-7
- Teach S and NIAID ICAC. JACI 2015;135:1465.73



Alcuni junior members della SIMRI hanno partecipato al secondo meeting degli Early Career Members della Pediatric Assembly dell'ERS

