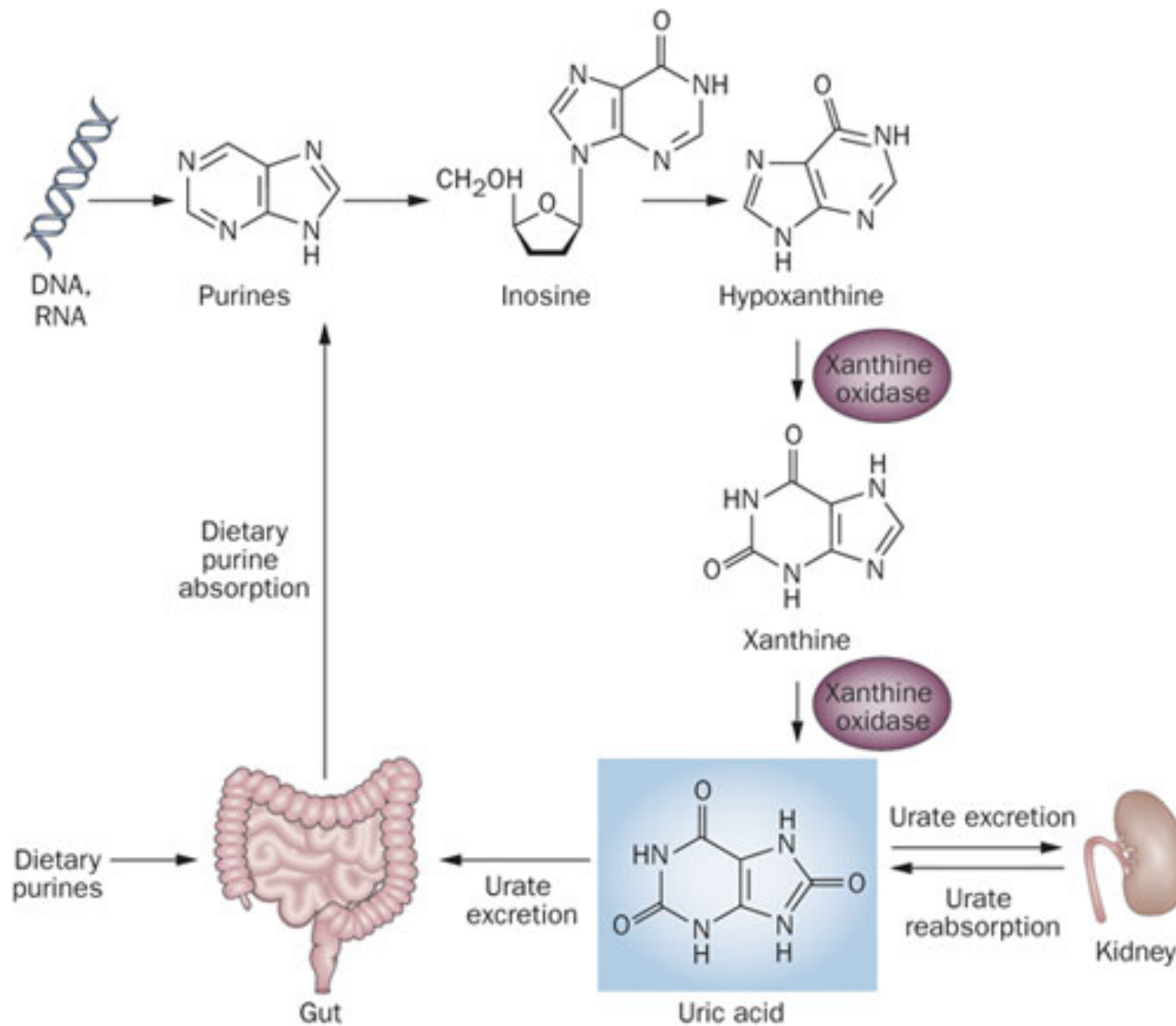
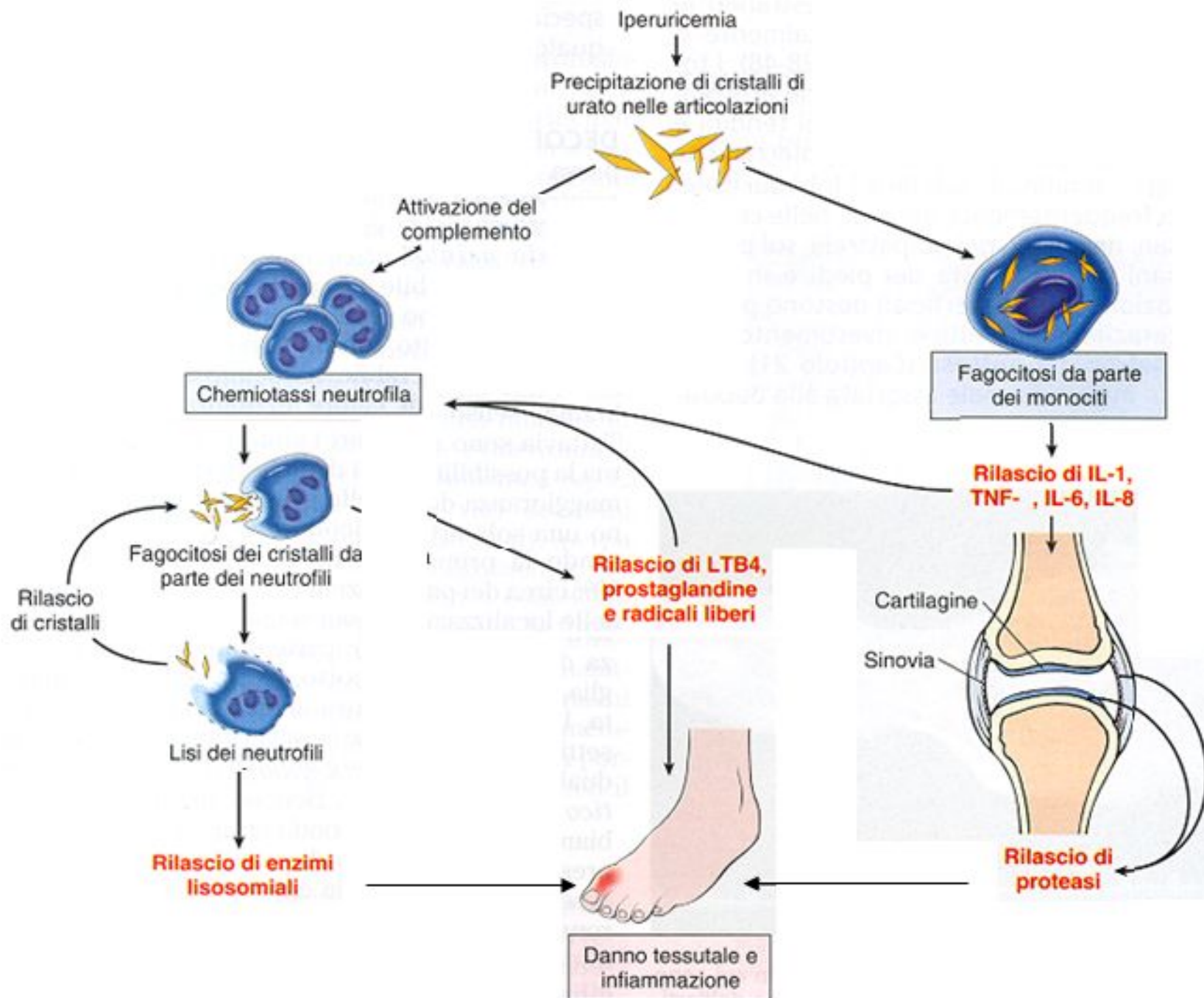


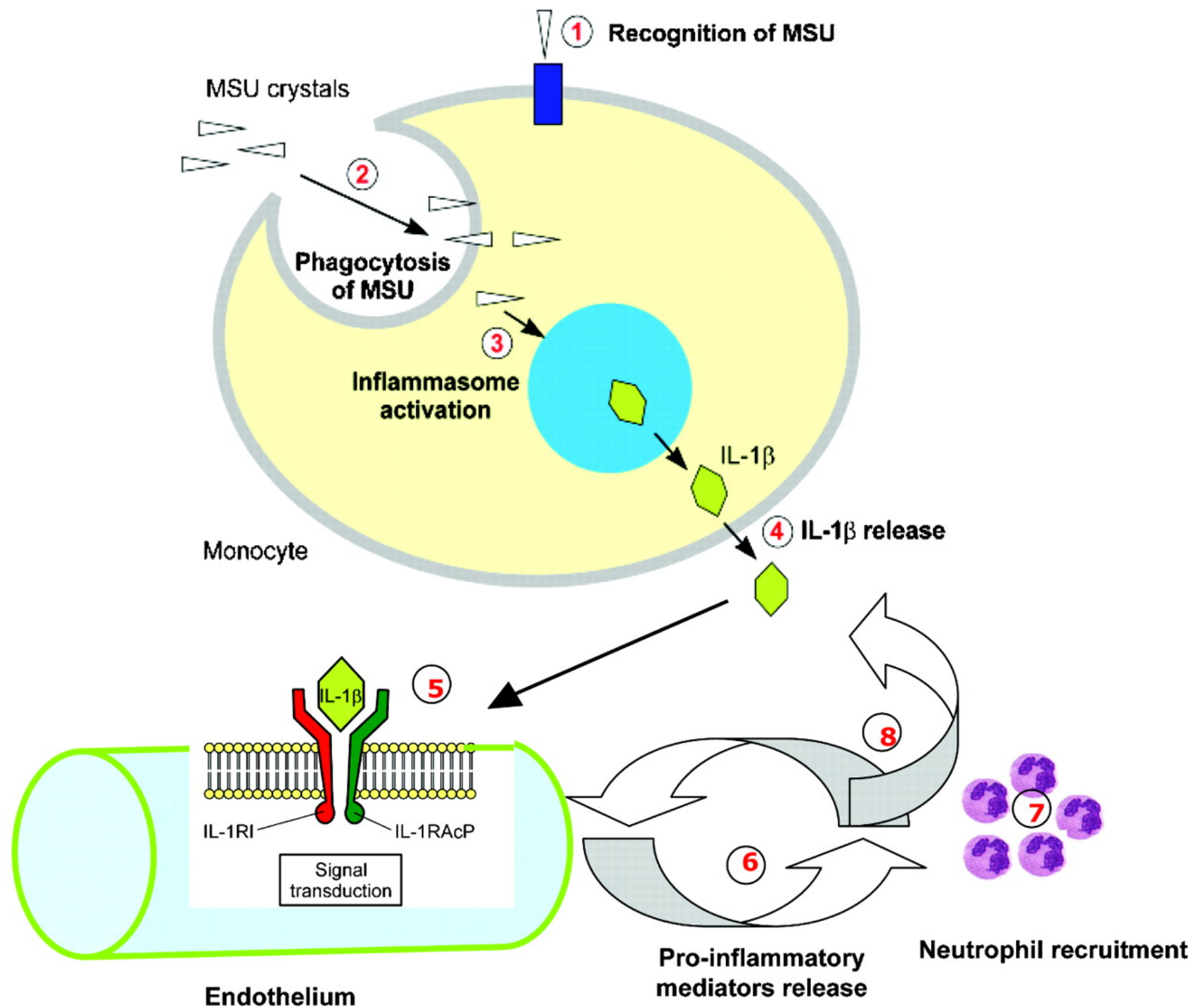
Terapia della gotta



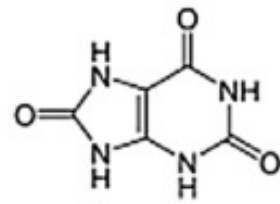


Si definisce iperuricemico il soggetto che presenta una uricemia superiore a 7 mg/dl se uomo e a 6,5 mg/dl se donna, dopo 5 giorni di dieta ipopurinica e senza assunzione di farmaci che influiscono sull'uricemia.





Uric acid



NLRP3

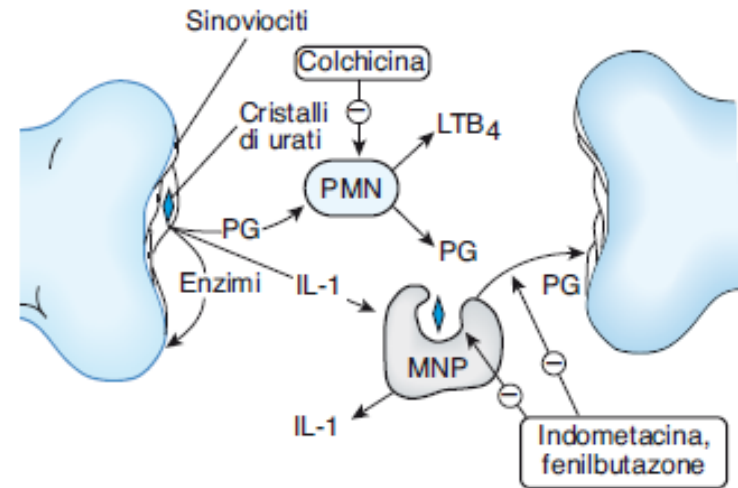
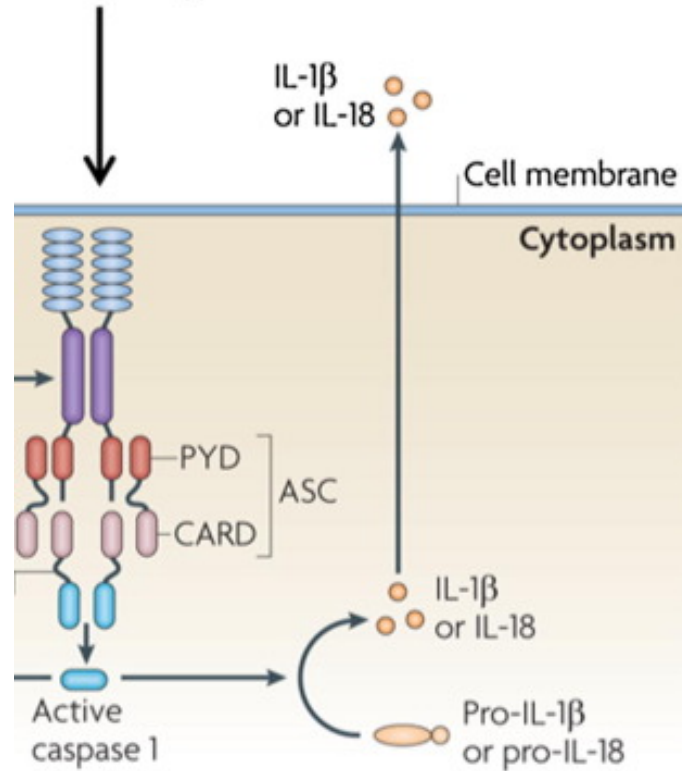
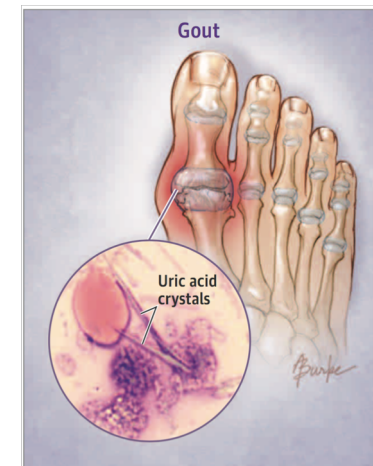


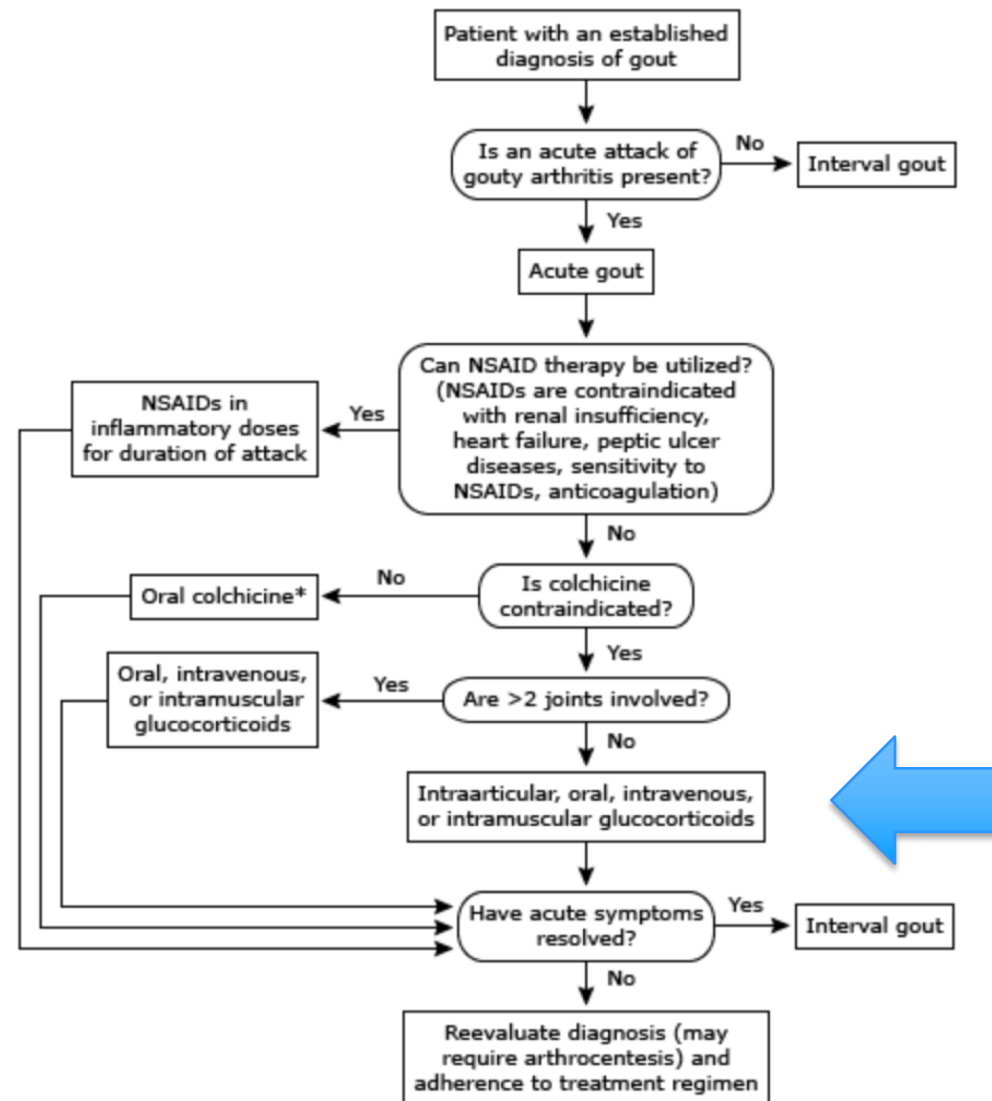
Figura 36-5. Eventi fisiopatologici a livello articolare nella gotta. I sinoviociti fagocitano i cristalli di urato e liberano successivamente mediatori della flogosi, che attraggono ed attivano leucociti polimorfo-nucleati (PMN) e fagociti mono-nucleati (MNP) (macrofagi). Farmaci attivi nella gotta bloccano la fagocitosi dei cristalli di urato ed inibiscono il rilascio di mediatori della flogosi da parte dei leucociti polimorfonucleati e dei macrofagi (PG, prostaglandine; IL-1, interleuchina-1; LTB₄, leucotriene B₄).



- Obiettivo del trattamento
 - Diminuire i sintomi dell'attacco acuto
 - Ridurre il rischio di attacchi ricorrenti
 - Diminuire i livelli sierici di urato
- Farmaci disponibili
 - Farmaci che danno sollievo all'infiammazione e al dolore (FANS, colchicina, glucocorticoidi)
 - Farmaci che agiscono inibendo la formazione di urato (allopurinolo e febuxostat)
 - *Farmaci che aumentano l'escrezione renale degli urati (probenecid)*

- Scarsissima aderenza alla terapia, soprattutto nei pazienti più giovani (18 - 26%)

Initial management of acute gout



NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

* Adjust dose in patients with renal insufficiency.

Adapted and revised from: Algorithms for the diagnosis and management of musculoskeletal complaints. Am J Med 1997; 103:49S. Original figure modified for this publication. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All

Attacco acuto

- Iniziare la terapia prima possibile, preferibilmente entro ore dall'inizio dei sintomi, a dosaggio pieno, che poi può essere ridotto quando si ha una riduzione dei sintomi.
- Sospensione della terapia 2 - 3 giorni dopo la risoluzione completa dell'attacco (più lenta con i glucocorticoidi)
- I farmaci che riducono gli urati non devono essere iniziati durante un attacco acuto (ma dovrebbero essere continuati se il paziente era già in terapia)

Attacco acuto

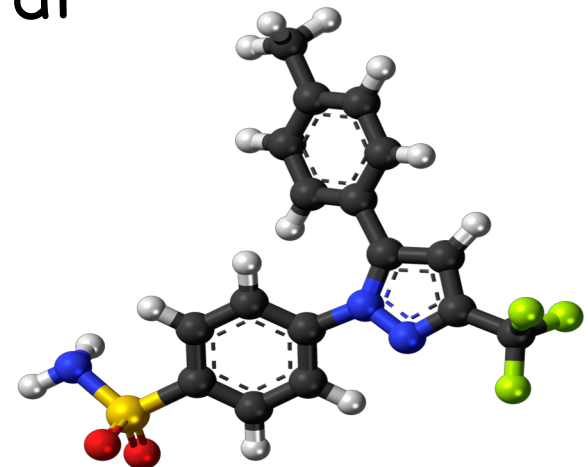
- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Colchicina
- Glucocorticoidi

Attacco acuto

- FANS

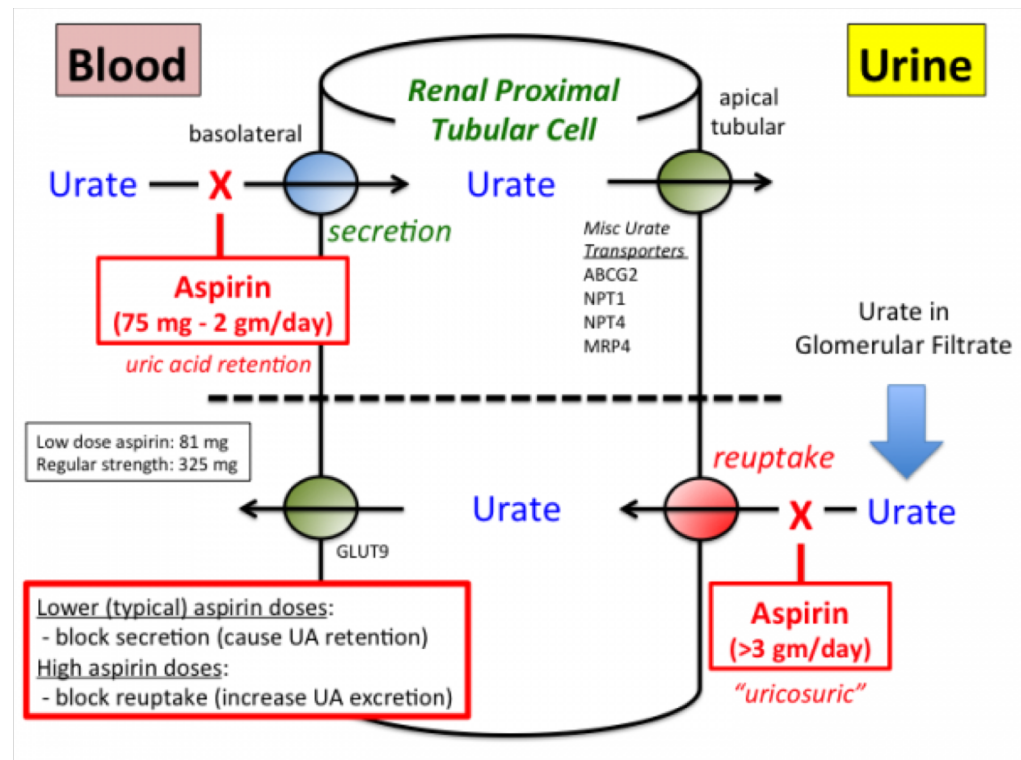
- Naprossene (Synflex) 500 mg 2 x al giorno
- Indometacina 50 mg 3 x al giorno (se risposta positiva ridurre a 25 mg 3 x al giorno per 5 - 7 giorni)
- Un'alternativa ai FANS tradizionali è il celecoxib ad alte dosi (dose singola di 800 mg, seguita da 400 mg 2 x al dì)

celecoxib



Attacco acuto

- Aspirina (< 2-3 g/die) riduce l'eliminazione renale dell'urato EVITARE!!!
- Non occorre sospendere l'aspirinetta



Attacco acuto

- FANS e Coxib
- Iniziare la terapia prima possibile (meglio entro 24 ore)
- Sospendere la terapia 2 o 3 giorni dopo completa scomparsa dei sintomi (durata usuale della terapia 5-7 giorni)

Controindicazioni all'uso di FANS e Coxib

- Insufficienza renale cronica con clearance della creatinina $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Ulcera duodenale o gastrica in fase attiva
- Scompenso cardiaco o ipertensione difficile da controllare
- Allergia ai FANS
- Trattamento con anticoagulanti

Attacco acuto

- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Colchicina
- Glucocorticoidi

Attacco acuto

- Glucocorticoidi
 - Rapido sollievo in poche ore
 - Studi recenti hanno dimostrato efficacia simile ai FANS, ma meno effetti collaterali

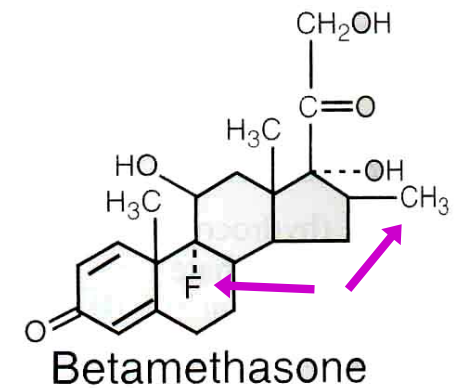
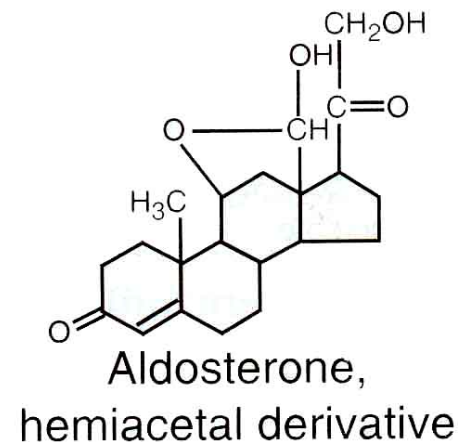
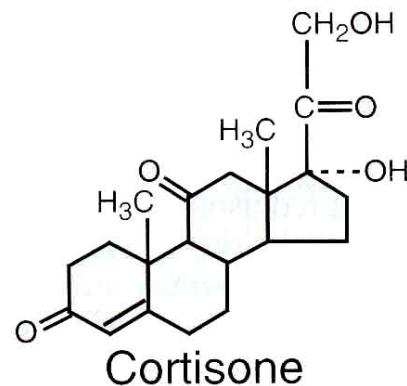
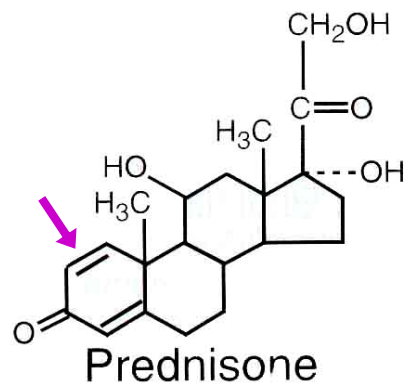
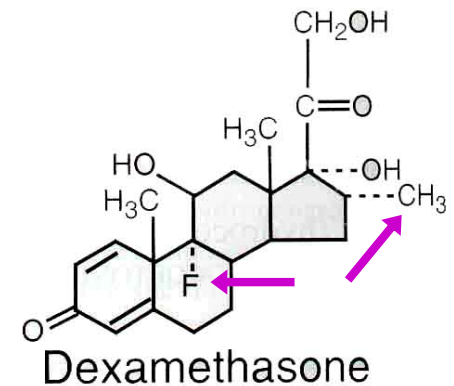
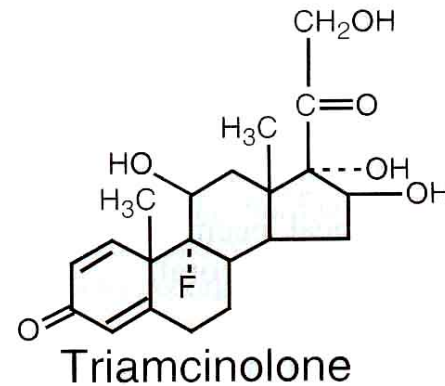
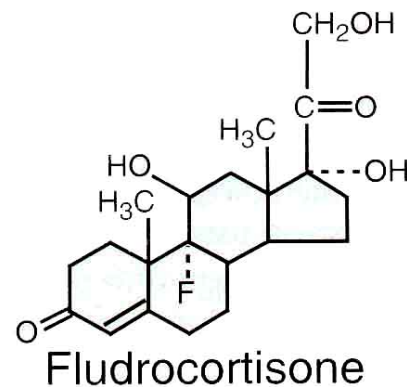
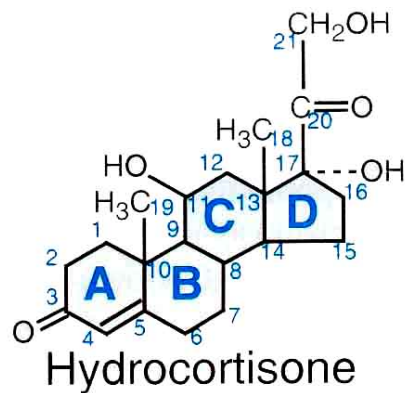
Attacco acuto

- Glucocorticoidi intraarticolari
 - Uno o due articolazioni interessate - artrocentesi seguita dall'iniezione intraarticolare di glucocorticoidi in pazienti che non possono assumere FANS o colchicina.
 - Escludere infezione e esperienza con la tecnica
 - Triamcinolone acetone alla dose di 40 mg/1 mL per grandi articolazioni, 30 mg per articolazioni di medie dimensioni, e 10 mg per le piccole.

Attacco acuto

- Glucocorticoidi
 - Terapia sistemica: Si inizia con dosi elevate che vengono progressivamente ridotte (prednisone 30 -60 mg/die x 3 giorni, poi ridotto progressivamente nell'arco di 10-14 giorni)

Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



Emivita plasmatica ed emivita biologica dei principali corticosteroidi

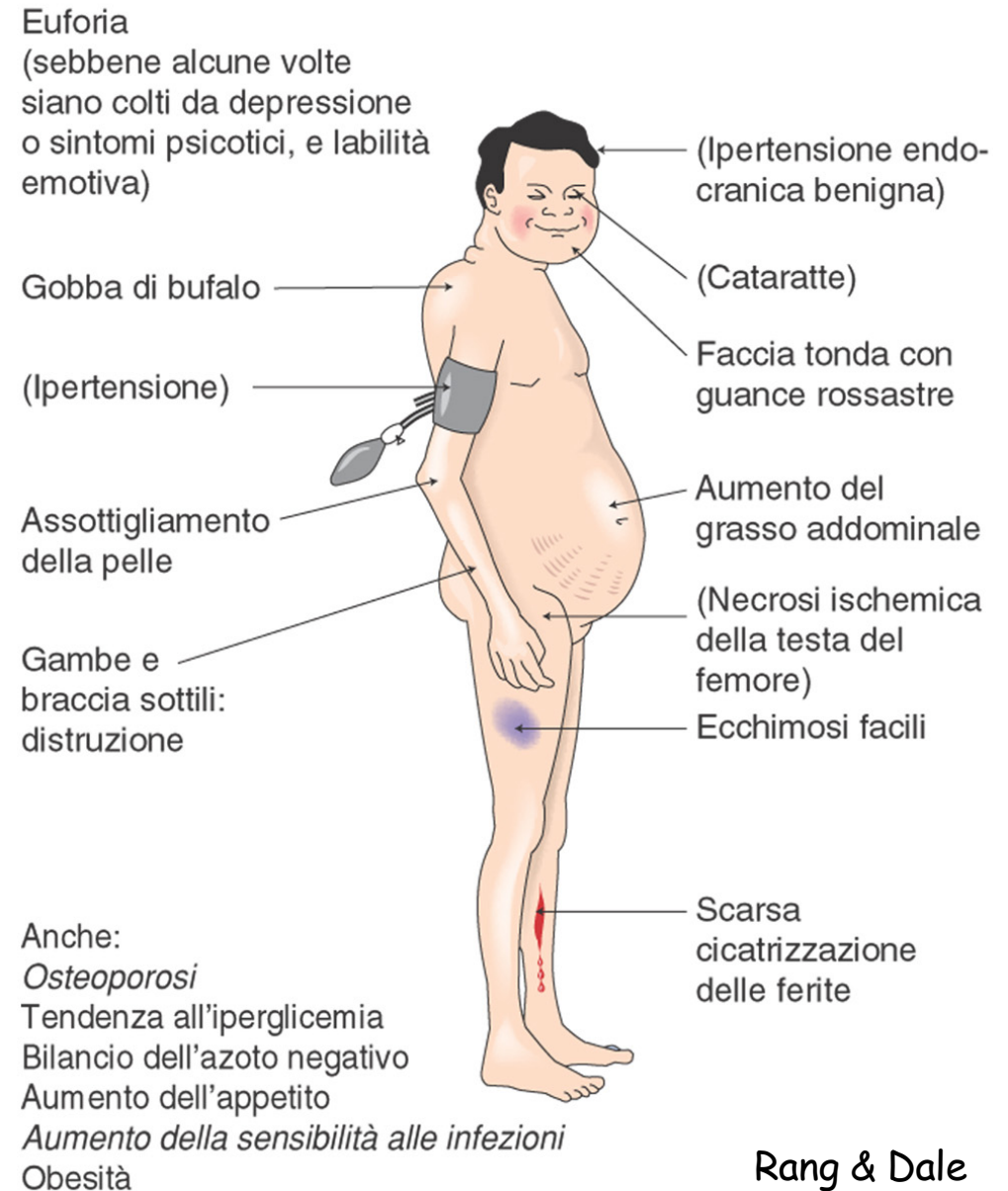
Composto	$t_{\frac{1}{2}}$ (min)	Durata d' azione (h)
Cortisolo (Flebocortid®)	90	B (8-12)
Cortisone (Cortone®)	80-118	B (8-12)
Prednisone (Deltacortene®)	60	I (18-36)
Prednisolone (Meticortelone®)	115-200	I (18-36)
Metilprednisolone (Urbason®)	180	I (18-36)
Triamcinolone (Ledercort®)	30	I (18-36)
Betametasone (Bentelan®)	200	L (36-54)
Desametasone (Decadron®)	300	L (36-54)

Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

Composto	Potenza anti infiamm.	Potenza Na ⁺ ritentrica	Dose equiv. (mg)
Cortisolo	1	1	20
Cortisone	0.8	0.8	25
Prednisone	4	0.8	5
Prednisolone	4	0.8	5
Metilprednisolone	5	0.5	4
Betametasone	25	0	0.75
Desametasone	25	0	0.75

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, **osteoporosi**, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell'asse IIS

Effetti collaterali

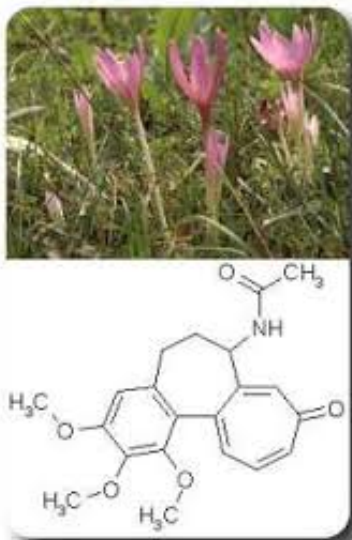


Glucocorticoidi

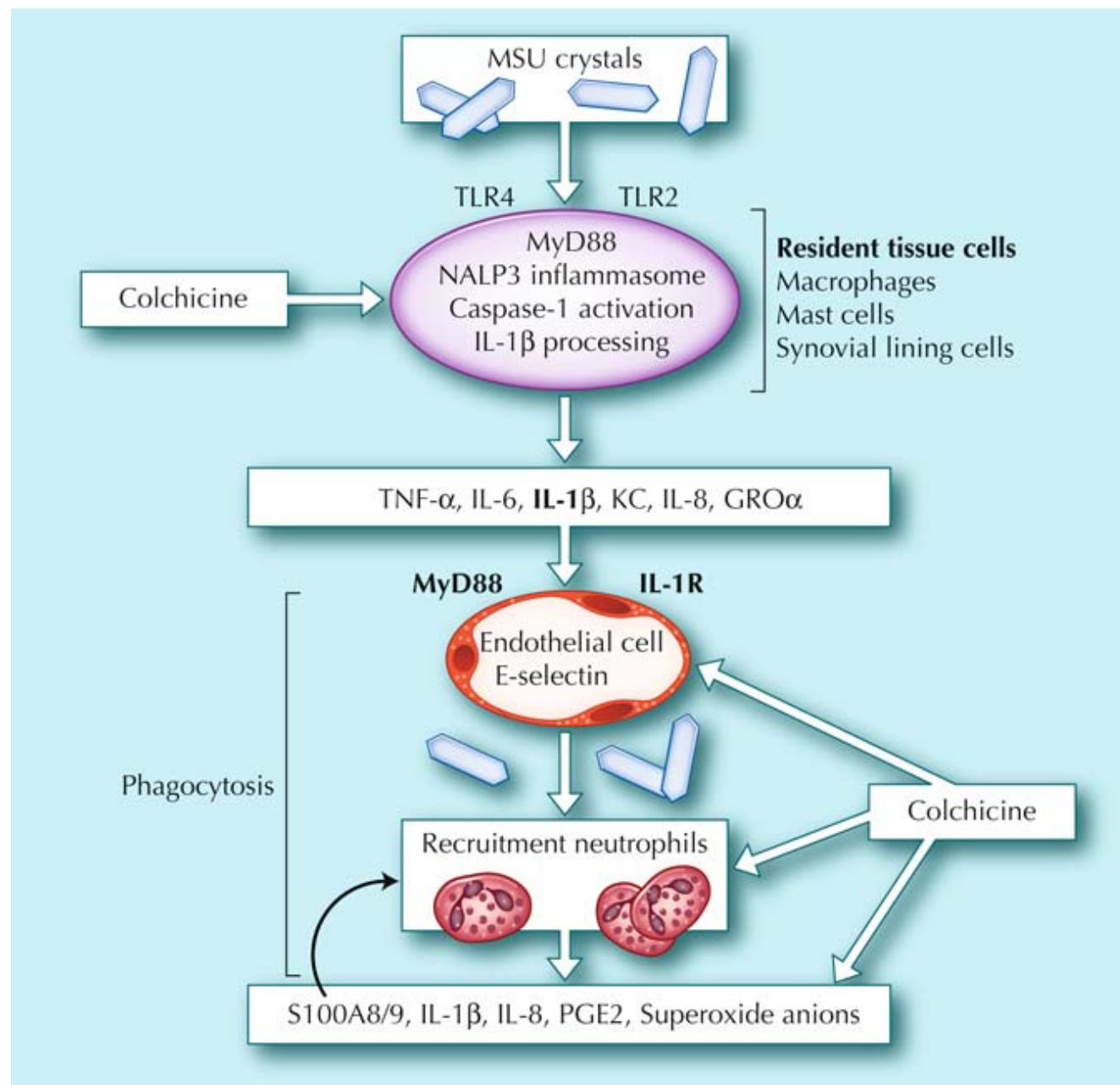
- Usare con cautela nei pazienti con scompenso, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica
- Si possono usare nei pazienti con IR moderata severa

Attacco acuto

- FANS
 - Inibitori delle cicloossigenasi
 - Inibiscono anche la fagocitosi dei cristalli di acido urico
- Colchicina
- Glucocorticoidi



Colchicina: meccanismo d'azione

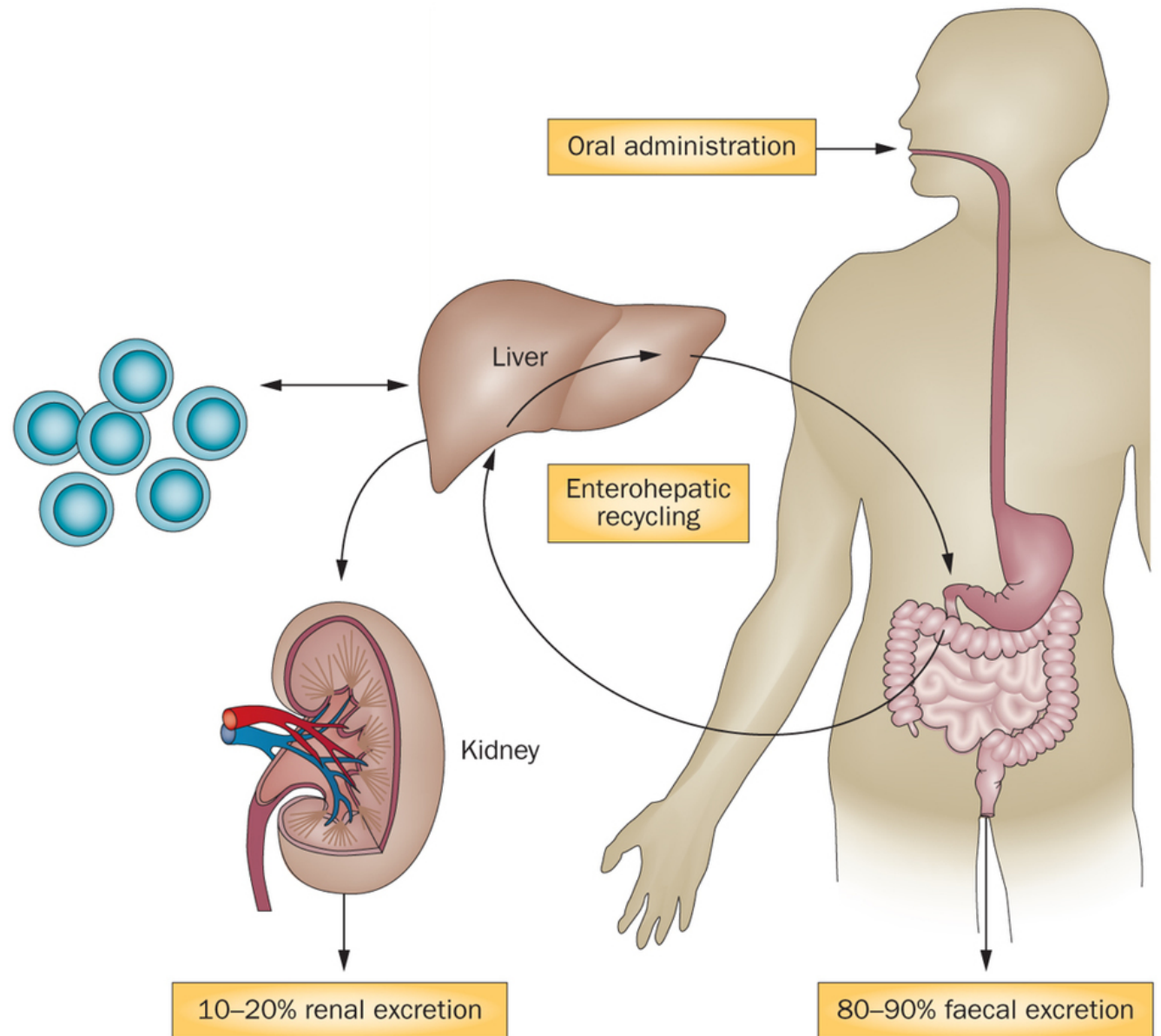


Colchicina: meccanismo d'azione

- Si lega alla tubulina, prevenendo la polimerizzazione nei microtubuli e portando a inibizione della migrazione dei leucociti e della fagocitosi.
- Inibisce anche la produzione di leucotriene B_4 e $IL-1\beta$

Colchicina

$t_{1/2}$: 9 h



Colchicina

- Colchicina solo nei pazienti che non tollerano i FANS e glucocorticoidi
- In alternativa a FANS e glucocorticoidi nei pazienti che sono stati già trattati con successo con colchicina. Se usata molto precocemente può far abortire l'attacco acuto.

Colchicina

- Somministrare prima possibile (più efficace se somministrata entro 12 - 24 ore dall'inizio dei sintomi)
- 1,2 mg + 0,6 mg dopo un ora*
- Continuare la terapia per la durata dell'attacco, a dosi basse (0,6 mg 1 o 2 volte al giorno).
- Ridurre il dosaggio in pazienti con $ClCr < 45$ ml/min
- * in Italia compresse divisibili da 1 mg

Colchicina

- Lasciare 3 (meglio 7-14 giorni) di intervallo tra i cicli di colchicina (tossicità cumulativa!!!)

Colchicina effetti collaterali

- Diarrea frequente
- Nausea e vomito
- Dolore addominale
- Sospendere il farmaco alla comparsa di questi sintomi
- Leucopenia, alopecia, mielosoppressione, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia aplastica

Colchicina: interazioni

- Interazioni farmacologiche con inibitori del CYP3A4 e con inibitori della P-glicoproteina
- Inibitori di P-gp: ciclosporine, tacrolimus, amiodarone, quinidine, antifungini azolici, verapamil, alcaloidi della vinca, eritromicina, claritromicina....
- Inibitori del CYP3A4: inibitori delle proteasi, claritromicina, antifungini azolici.
- Molti farmaci inibiscono sia la P-gp che il CYP3A4.

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

Enter item name

ITEM LIST

Clear List

Analyze

Colchicine

Clarithromycin

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

X	Avoid combination	C	Monitor therapy	A	No known interaction
D	Consider therapy modification	B	No action needed	More about Risk Ratings ▼	

2 Results

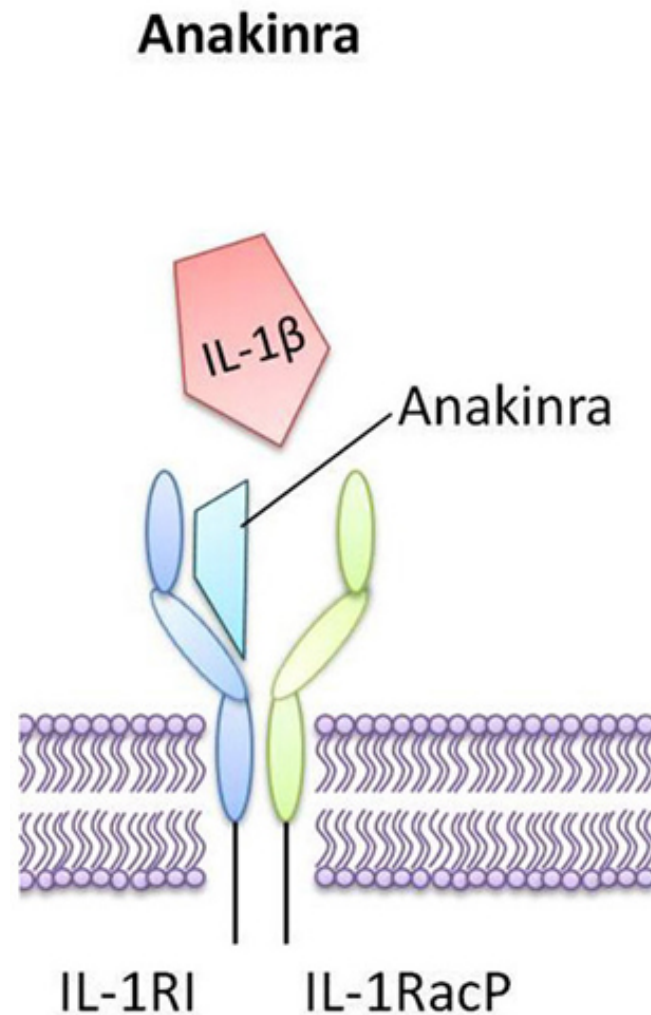
Filter Results by Item Print

D	Colchicine Clarithromycin (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
D	Colchicine Clarithromycin (P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors)

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

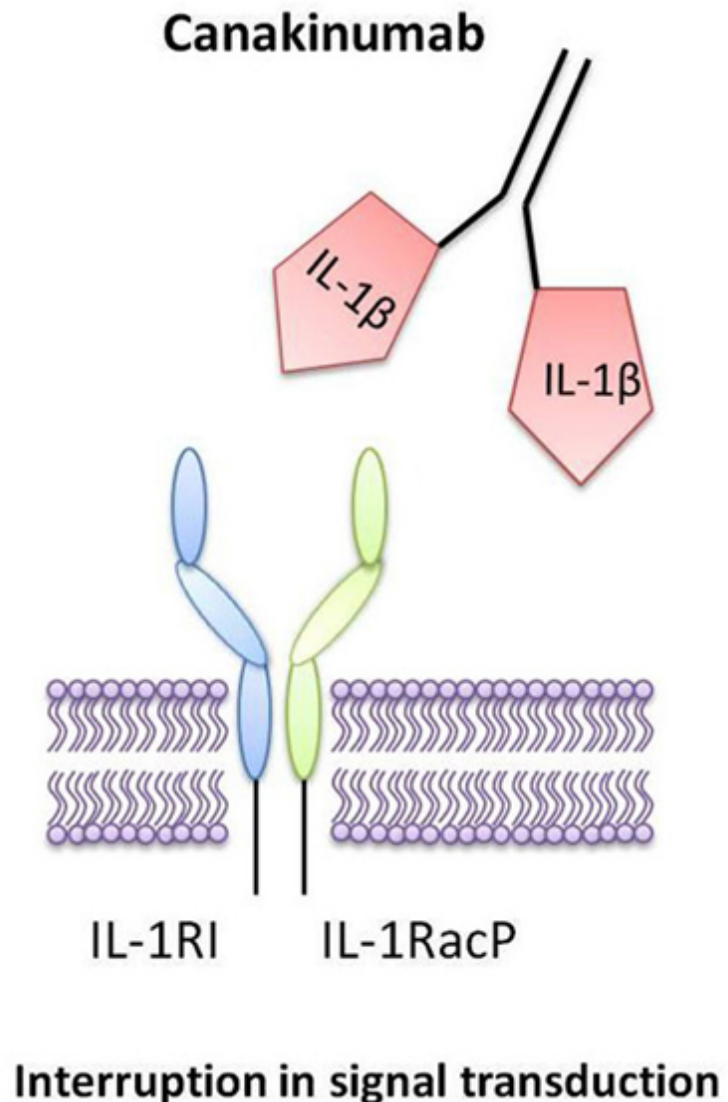
Farmaci sperimentali

- Anakinra (Kineret, 100 mg/die s.c. fino a scomparsa dei sintomi)



Farmaci sperimentali

- Canakinumab (Ilaris, 150 mg ogni 8 settimane s.c. per il trattamento di chi hanno almeno tre attacchi acuti all'anno che non rispondono ai farmaci tradizionali)



Prevenzione degli attacchi acuti

- Dieta
- Evitare gli alcolici
- Diuretici tiazidici aumentano l'uricemia
- Losartan ha azione uricosurica
- Tutti i farmaci che riducono gli urati (< 6 mg/dl) non devono essere iniziati durante gli attacchi acuti (attendere 2 settimane dalla risoluzione)

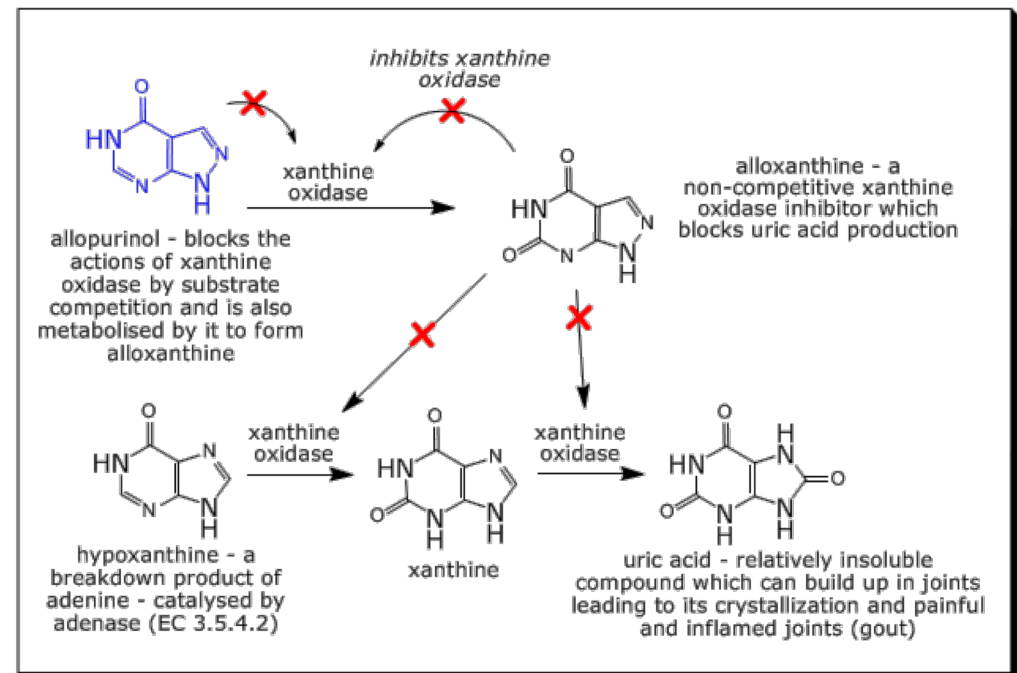
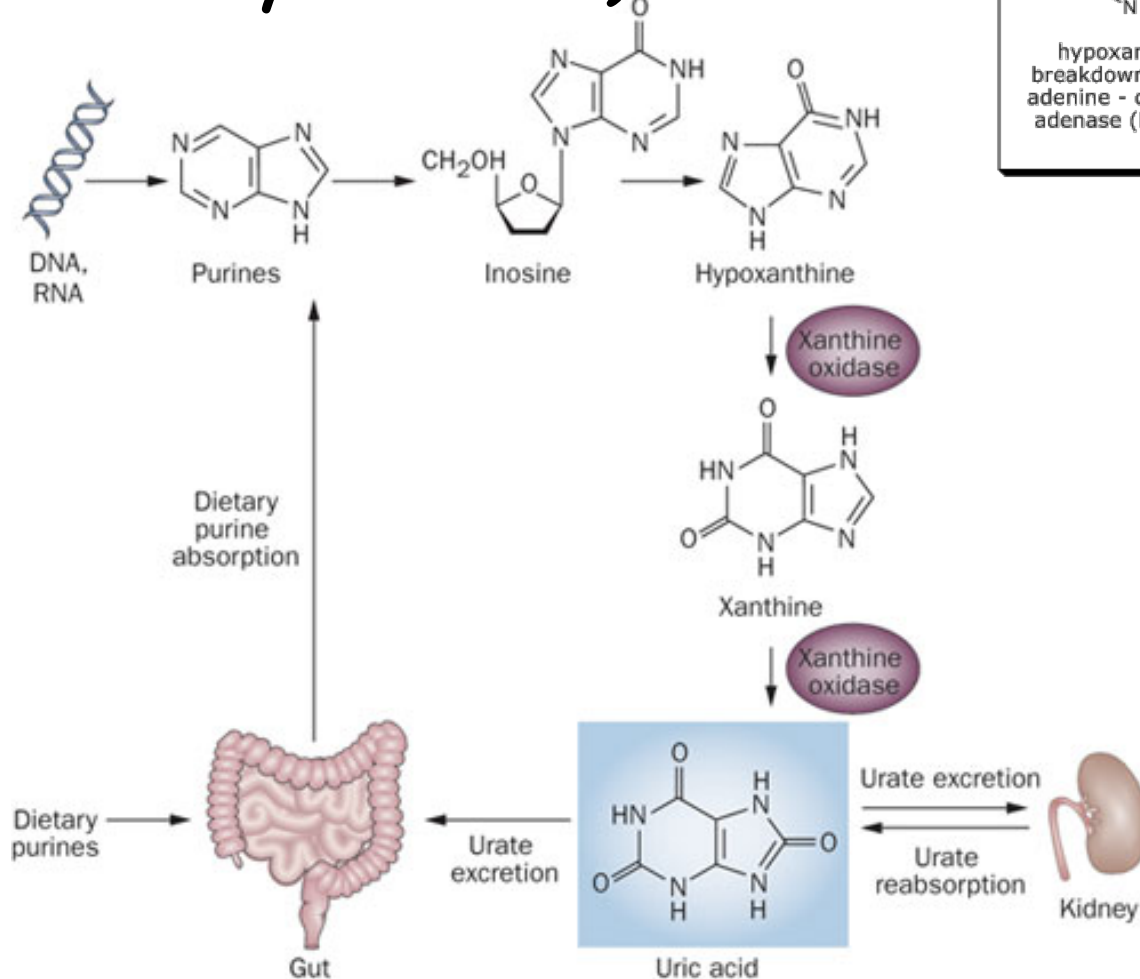
Prevenzione degli attacchi acuti

- I farmaci che riducono gli urati devono essere utilizzati nei pazienti con storia di gotta i caso di:
 - Attacchi frequenti e gravi
 - Segni clinici o radiografici di malattia cronica articolare
 - Depositi tofacei nei tessuti molli
 - Gotta con insufficienza renale
 - Nefrolitiasi urica ricorrente nonostante idratazione e alcalinizzazione urinaria, anche senza altre indicazioni all'uso dei farmaci che riducono gli urati o presenza di nefrolitiasi ricorrente da acido urico o calcio ossalato in pazienti con iperuricosuria (acido urico urinario giornaliero > 800 mg nell'uomo o 750 mg nella donna)

Prevenzione degli attacchi acuti

- Un brusco calo delle concentrazioni sieriche di urati può precipitare un attacco acuto.
- Nei pazienti che iniziano una terapia con farmaci che riducono gli urati vanno somministrate basse dosi di colchicina o FANS (di solito per 3 - 6 mesi).

Allopurinolo (Allurit®, Zyloric®..)



Allopurinolo

- Facilita la dissoluzione dei tofi e previene lo sviluppo e la progressione dell'artrite gottosa acuta, portando la concentrazione di acido urico al di sotto dei limiti di solubilità
- Riduce drasticamente la formazione di calcoli di acido urico, prevenendo lo sviluppo di nefropatia
- Prolunga i periodi liberi da attacchi acuti, tuttavia l'incidenza di attacchi acuti può aumentare durante i primi mesi di terapia, come conseguenza della mobilitazione dei depositi tissutali di acido urico (+ colchicina o FANS)

Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment

Ana Beatriz Vargas-Santos, MD; Christine E. Peloquin, MPH; Yuqing Zhang, DSc; Tuhina Neogi, MD, PhD

IMPORTANCE Clinicians are often cautious about use of allopurinol in patients with gout when renal function declines.

OBJECTIVE To assess the association of allopurinol use in gout with the risk of developing chronic kidney disease stage 3 or higher.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A time-stratified propensity score–matched, population-based, prospective cohort study of individuals with newly diagnosed gout who initiated allopurinol (≥ 300 mg/d) compared with those who did not initiate allopurinol, using the Health Improvement Network (THIN), a United Kingdom general practitioner electronic health records database, was carried out. The data were analyzed using Cox proportional hazards regression. Among adults aged 18 to 89 years with newly diagnosed gout, we propensity score matched 4760 initiators of allopurinol (≥ 300 mg/d) to the same number of noninitiators of allopurinol, excluding those with chronic kidney disease stage 3 or higher or urate-lowering therapy use before their gout diagnosis.

EXPOSURES Allopurinol initiation at a dose of 300 mg or more per day.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Development of chronic kidney disease stage 3 or higher.

RESULTS Of the 4760 allopurinol initiators (3975 men, 785 women) and same number of noninitiators (3971 men, 789 women), 579 and 623, respectively, developed chronic kidney disease stage 3 or higher, with a mean follow-up time of 5 and 4 years, mean age of 57 years, and mean body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared) of 30 for both groups. Use of allopurinol of at least 300 mg/d was associated with lower risk of developing chronic kidney disease stage 3 or higher compared with nonusers, with a hazard ratio (HR) of 0.87 (95% CI, 0.77-0.97). Allopurinol initiation at less than 300 mg/d was not associated with renal function decline (HR, 1.00; 95% CI, 0.91-1.09).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this large cohort, allopurinol initiation of at least 300 mg/d was associated with a lower risk of renal function deterioration. Because allopurinol does not appear to be associated with renal function decline, clinicians should consider evaluating other potential causes when patients with gout experience renal function decline.

[+ Invited Commentary](#)

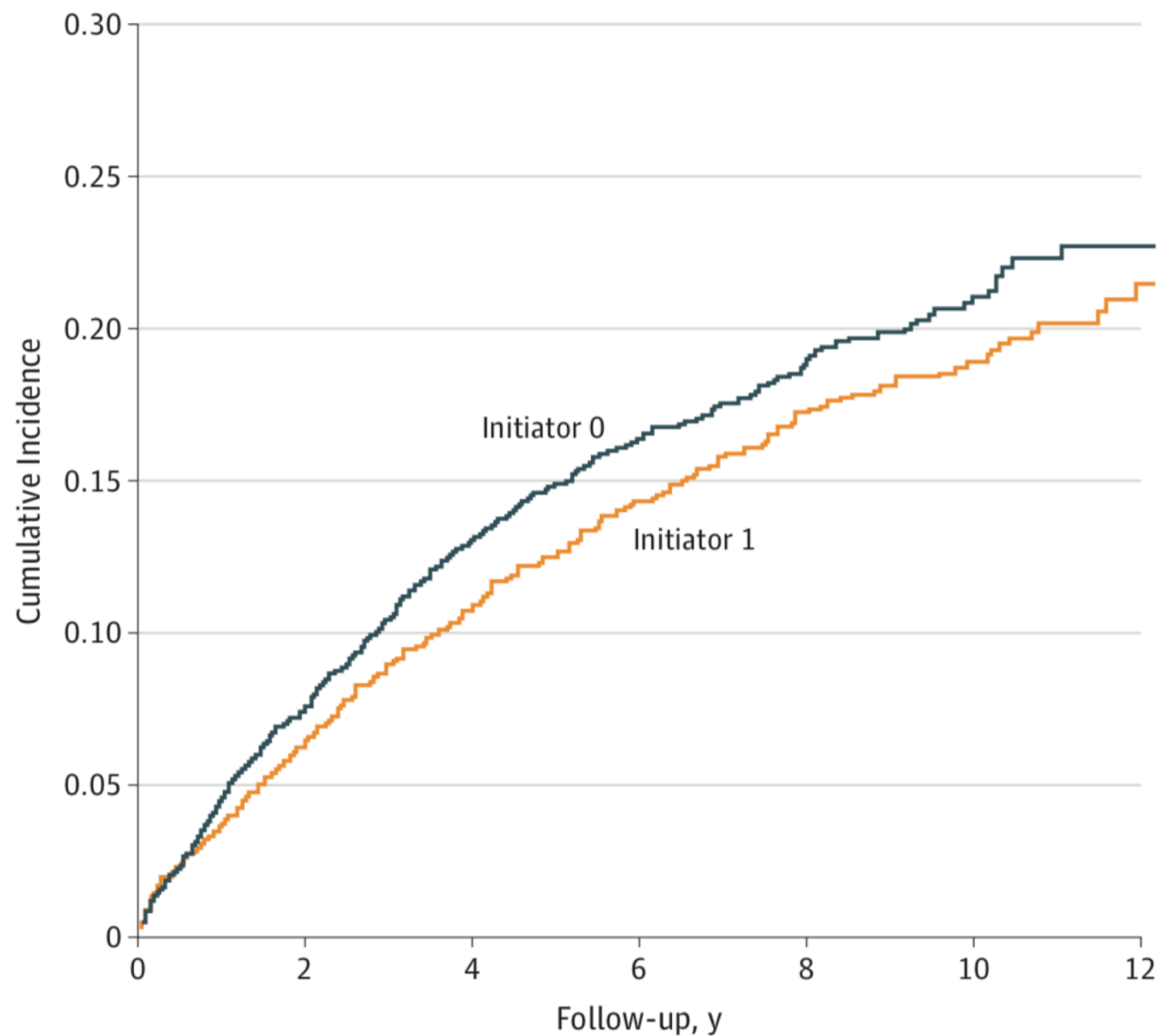
[+ Related article](#)

[+ Supplemental content](#)

Author Affiliations: Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (Vargas-Santos); Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts (Peloquin, Zhang, Neogi).

Corresponding Author: Tuhina Neogi, MD, PhD, FRCP, Professor of Medicine, Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston University School of Medicine, 650 Albany St, X Bldg, Ste 200, Boston, MA 02118 (tneogi@bu.edu).

Figure 3. Kaplan-Meier Curve of Risk of Chronic Kidney Disease (Stage ≥ 3) by Allopurinol Initiation (≥ 300 mg/d) vs Noninitiators



Allopurinolo farmacocinetica

- Assorbimento
 - Buona biodisponibilità orale
- Metabolismo
 - Epatico
 - Metabolita attivo ossipurinolo (alloxantina)
- Eliminazione renale
 - Aggiustamento della dose in iR
- Emivita
 - Allopurinolo 1-3 h
 - Alloxantina (ossipurinolo) 18-30 h

Allopurinolo

- Dose iniziale 100 mg 1 x die, aumentare la dose ogni 2 - 4 settimane fino a raggiungere l'effetto desiderato (di solito 300 mg/die).
- Nei pazienti con $ClCr < 60$ ml/min la dose va aggiustata.

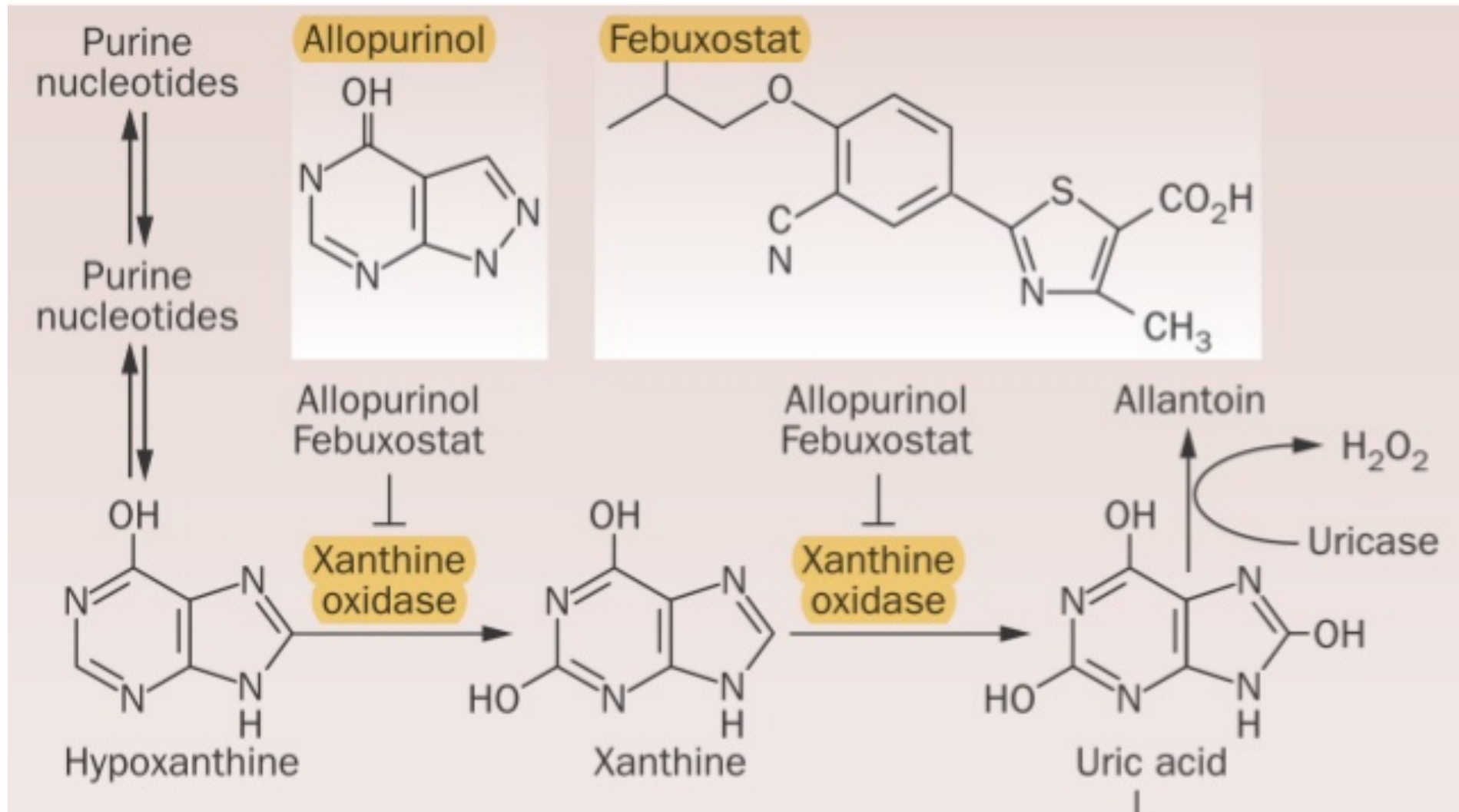
Allopurinolo

- Obiettivo della terapia è ridurre l'uricemia a < 6 mg/dl (meglio 5 mg/dl se presenza di tofi)
- Nella gotta primaria e secondaria e nell'iperuricemia in neoplasie (di solito richieste dosi maggiori, fino a 800 mg/die).

Allopurinolo

- Reazioni cutanee gravi in pazienti HLA-B*5801 positivi (cinesi Han e Tai)
- **Sospendere immediatamente il trattamento in caso di reazioni cutanee.**
- Potenzia l'azione di azatioprina e 6-mercaptopurina
- Aumenta la frequenza di rash da ampicillina

Febuxostat (Adenuric®)



Forma un complesso stabile con l'enzima xantina ossidasi ridotto e ossidato

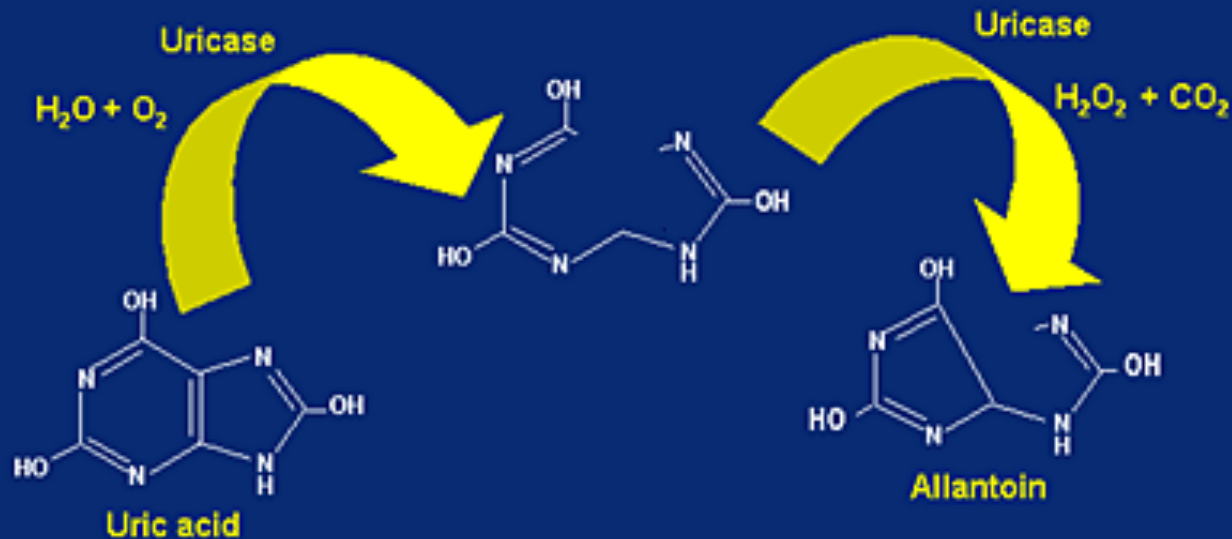
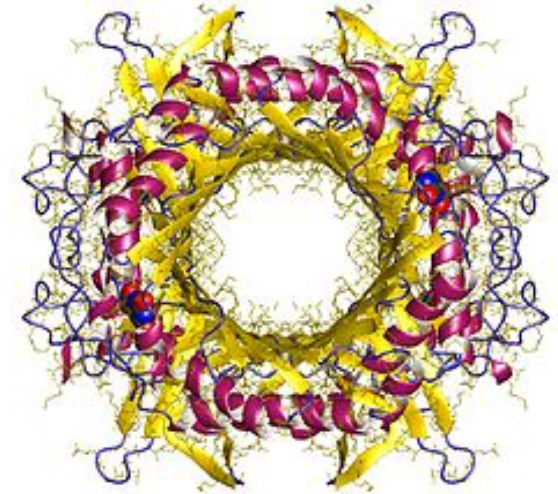
Febuxostat (Adenuric)

- Dose iniziale 40 mg 1 x al dì, aumentare la dose dopo 2 - 4 settimane fino a 80 mg se non si raggiunge l'effetto desiderato.
- Potenzia l'azione di azatioprina e 6-mercaptopurina
- Nausea, artralgia e rash
- Effetti cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio
- Nei pazienti intolleranti all'allopurinolo (costo circa 20 x)

Farmaco		Costo
Allopurinolo	30 cpr da 300 mg	2,27€
Febuxostat	28 cpr da 80 mg	37,69 €

Uricase Enzymes

- **Uricase (uric acid oxidase)** catalyzes the conversion of uric acid to allantoin
 - A more soluble and readily excretable form



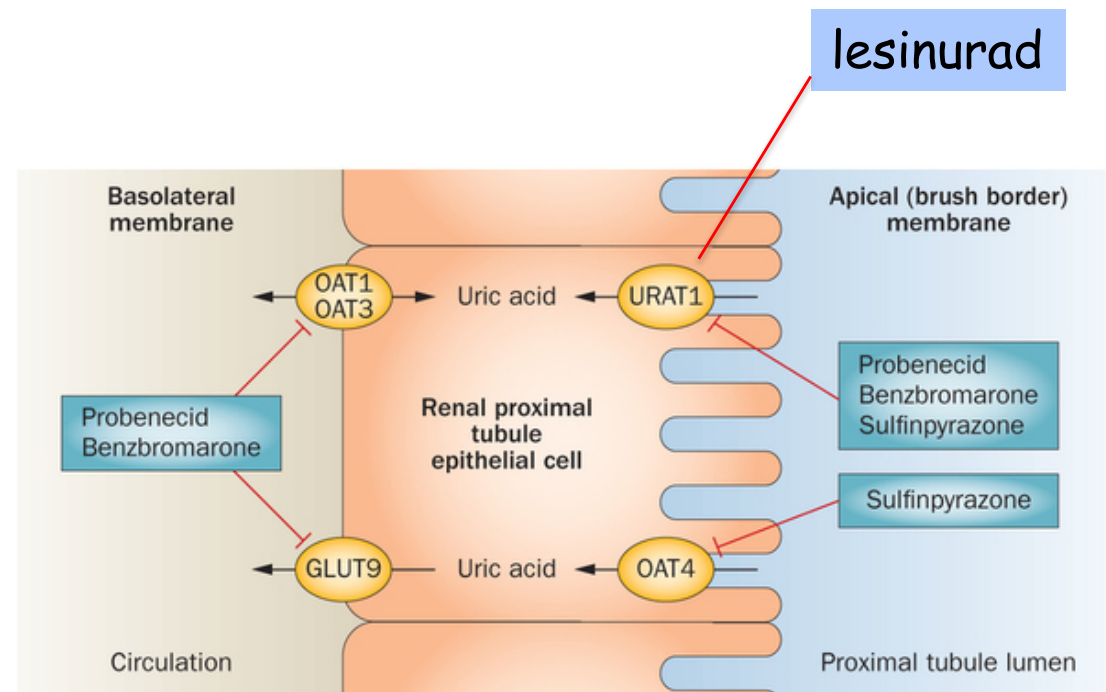
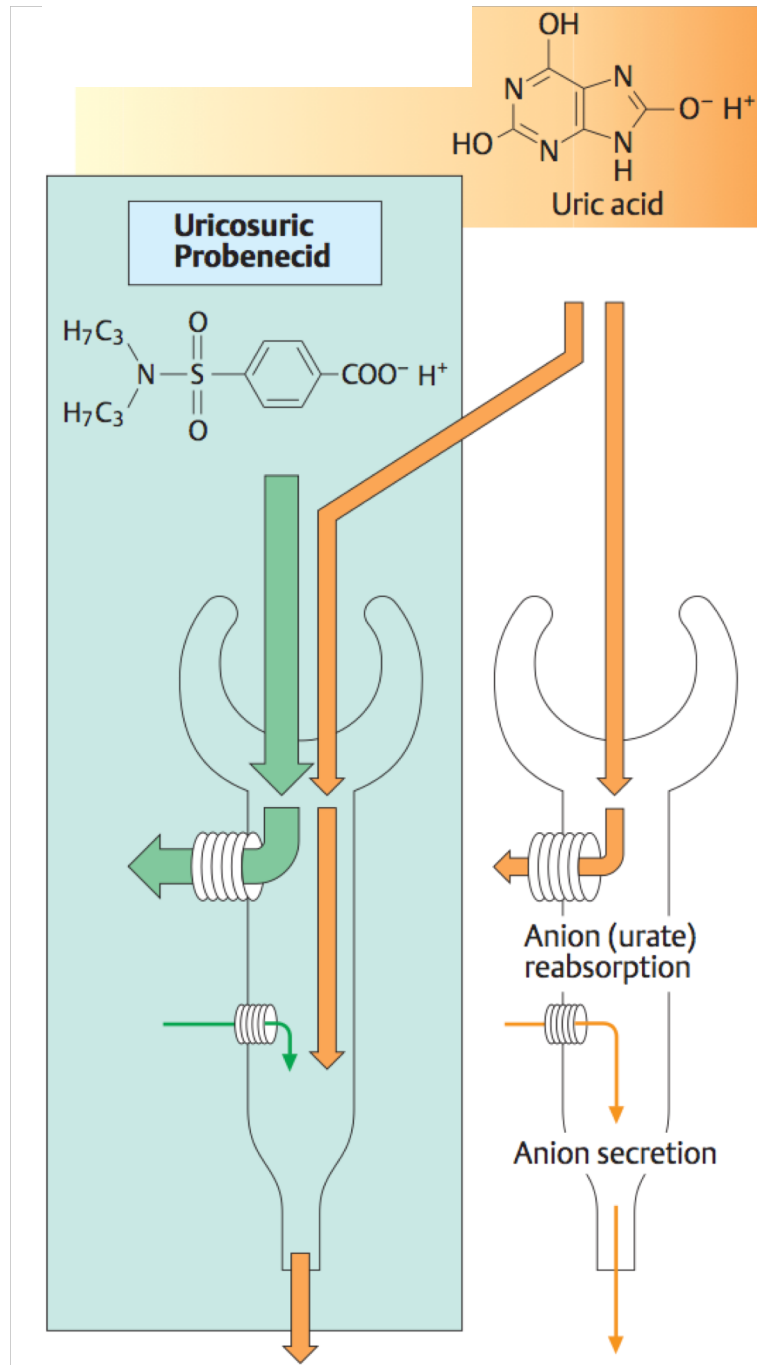
Enzima presente nella maggior parte dei mammiferi, non nell'uomo
Pegloticasi (Krystexxa®): uricasi di maiale, non più in commercio

Rasburicasi (Fasturtec)

- Urato ossidasi ricombinante prodotto da un ceppo modificato di *Saccharomyces cerevisiae*
- Per il trattamento iniziale dell'iperuricemia in pazienti pediatrici con leucemia, linfomi e tumori solidi sottoposti a chemioterapia che si ritiene possa dar luogo a lisi tumorale e iperuricemia
- 0,2 mg/kg come dose singola giornaliera per 5 giorni in infusione e.v. iniziando la chemioterapia 4 - 24 h dopo la prima dose di rasburicase
- Emolisi in pazienti con carenza di G6PD, insufficienza renale acuta, anafilassi

Farmaco		Costo
Rasburicasi	1 f 7,5 mg	786,50 €
Rasburicasi	3 f 1,5 mg	629 €

Farmaci uricosurici



Targeted Therapy for Adult Leukemia

Adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) have a new FDA-approved treatment option.

Inotuzumab ozogamicin is a targeted therapy that will be marketed as **Besponsa**. The drug is composed of a monoclonal antibody that targets CD22, a surface antigen expressed on cancer cells in almost all patients with B-cell ALL, and the cytotoxic agent calicheamicin. When it binds with CD22, inotuzumab ozogamicin is taken up into cancer cells where calicheamicin then triggers apoptosis.

In patients with B-cell ALL, the bone marrow produces too many B-cell lymphocytes. "For adult patients with B-cell ALL whose cancer has not responded to initial treatment or has returned after treatment, life expectancy is typically low," Richard Pazdur, MD, acting director of the FDA's Office of Hematology and Oncology Products, said in a statement. The **National Cancer Institute** has estimated that about 5970 US residents will receive an ALL diagnosis this year and some 1440 will die of the disease.

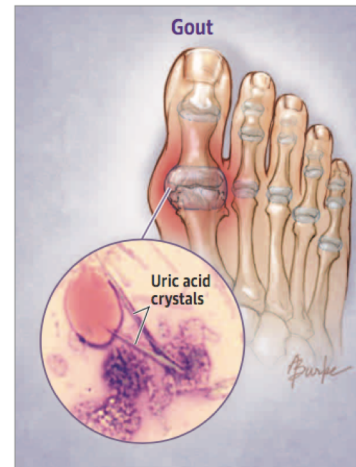
Investigators evaluated inotuzumab ozogamicin in a **phase 3 trial** involving 326 patients with relapsed or refractory B-cell ALL. Among 218 patients in a remission analysis group, about 81% who received the combination achieved complete remission compared with 29% who were treated with standard intensive chemotherapy. Remission lasted a median of 4.6 months in the inotuzumab ozogamicin group compared with 3.1 months in the chemotherapy group. In the inotuzumab ozogamicin group, 41% went on to have hematopoietic stem cell transplantation—considered the only cure for B-cell ALL—compared with 11% in the chemotherapy group.

Among all 326 patients, median progression-free survival was 5 months for those treated with inotuzumab ozogamicin compared with 1.8 months for patients who received chemotherapy. The difference in overall survival—a median of 7.7 months among patients treated with inotuzumab ozogamicin compared with 6.7 months for

patients in the chemotherapy group—was not statistically significant.

Combination Drug Approved for Gout

The first combination treatment for patients with hyperuricemia associated with gout has received **FDA approval**. Specifically, the new medication is indicated for patients who haven't achieved target serum uric acid levels with allopurinol alone.



Marketed as **Duzallo**, the new oral medication combines allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, with lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor that was **approved in 2015**. Together they address both underlying causes of hyperuricemia—overproduction and inefficient excretion of serum uric acid. The medication will be available in combinations of 200 mg of lesinurad plus 300 mg of allopurinol and 200 mg of each drug.

"Gout is a serious and potentially progressive and debilitating disease," Michael A. Becker, MD, professor emeritus of medicine at the University of Chicago Medicine and an investigator in a trial of the drug combination, said in a **statement**. "Getting patients with gout to serum urate goal, and keeping them at or below goal, are essential to success in treating these patients. **Duzallo** will help reduce the significant unmet need among patients in the US who fail to get their serum uric acid levels to goal despite taking allopurinol alone."

In a **phase 3 trial**, 610 patients with gout who already were taking allopurinol were randomly assigned to receive 200 mg or 400 mg of lesinurad once daily or a placebo. Some 67% of patients taking 400 mg of lesinurad along with allopurinol reached the serum uric acid target of less than 6 mg/dL within 6 months. In comparison, 55% taking 200 mg of lesinurad with allopurinol and 23% in the placebo group reached the target. Treatment effects lasted throughout the 12-month study.

The most common adverse effects were headache, influenza, elevated blood creatinine levels, and acid reflux.

New Tool to Aid Zika Diagnostics

Diagnostic test manufacturers can now use **human plasma samples** to evaluate the accuracy of their tests to detect Zika virus infection.

The FDA has assembled a panel of samples from anonymous patients with Zika, West Nile, or dengue virus infection to help diagnostics manufacturers determine whether their tests can distinguish Zika from the other, similar pathogens—all flaviviruses. "This is part of our effort to ultimately bring these tests through the FDA's formal review process to better ensure their reliability and to enable broader access to Zika diagnostic testing," FDA Commissioner Scott Gottlieb, MD, said in a statement.

Development of the 2 primary types of diagnostic tests—nucleic acid tests that confirm the presence of viral RNA and serologic tests that detect antibodies the immune system launches to combat pathogens—has been challenging. Because Zika virus has nucleotide sequences and peptide regions similar to other flaviviruses, diagnostic tests must have high sensitivity and specificity rates.

The FDA has issued emergency authorization use of several diagnostic tools, including molecular and antibody tests. Testing is available through the **Centers for Disease Control and Prevention** and some state or local health departments. —**Rebecca Voelker, MSJ**

Note: The print version excludes source references. Please go online to jama.com.

Lesinurad (Zurampic®)

- 200 mg una volta al giorno al mattino in associazione con allopurinolo o febuxostat

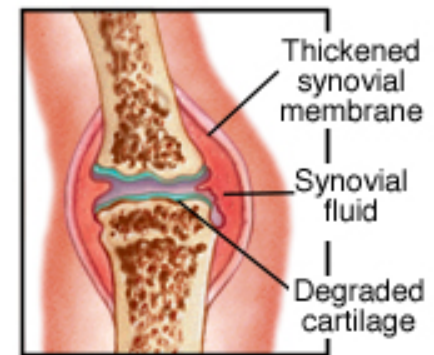
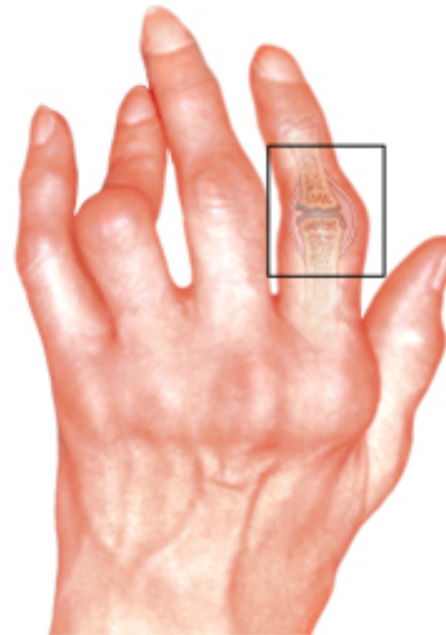
Artrite reumatoide

- Farmaci anti TNFa

- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Certolizumab

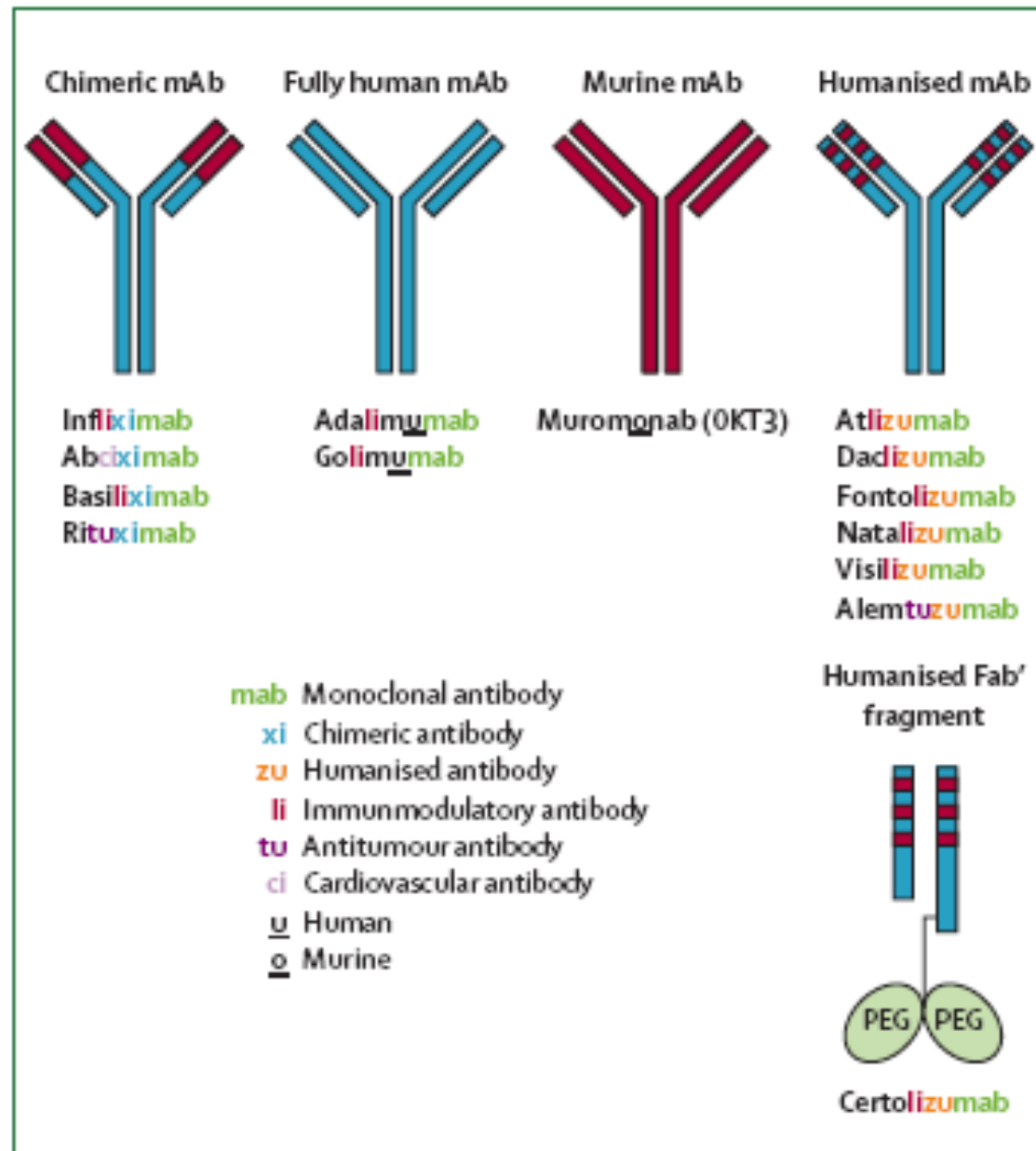
- Altri bersagli

- Abatacept
- Tocilizumab
- Rituximab



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Anticorpi monoclonali: nomenclatura



REAZIONI **ANTI-ANTICORPO** RIDUCONO L' EFFICACIA TERAPEUTICA

Le sequenze amminoacidiche nelle regioni costanti delle catene H dei frammenti Fc, sono le stesse in individui diversi della stessa specie, ma sono diverse in specie diverse; queste differenze sono responsabili delle reazioni immunitarie contro le immunoglobuline. Queste reazioni si presentano per esempio in pazienti che assumono per lungo tempo anticorpi contenenti le sequenze di immunoglobuline murine.

	ANTICORPO	IMPIEGO	%
<i>Murine antibodies</i>	{ MUROMONAB	{ RIGETTO ACUTO	~50
		{ LUPUS ER. SIST.	~35
<i>Chimeric antibodies</i>	{ RITUXIMAB	{ LINFOMA	~1
<i>Human antibodies</i>	{ TRASTUZUMAB	{ CANCRO SENO	0.1
	{ DACLIZUMAB	{ RIGETTO ACUTO	

Queste reazioni:

- effetto avverso anche severo (pretrattamento con FANS ed anti-istaminici);
- interferiscono con la funzionalità e quindi l' efficacia degli anticorpi terapeutici;
- variano come incidenza in base alla malattia ed all' uso di altri farmaci.

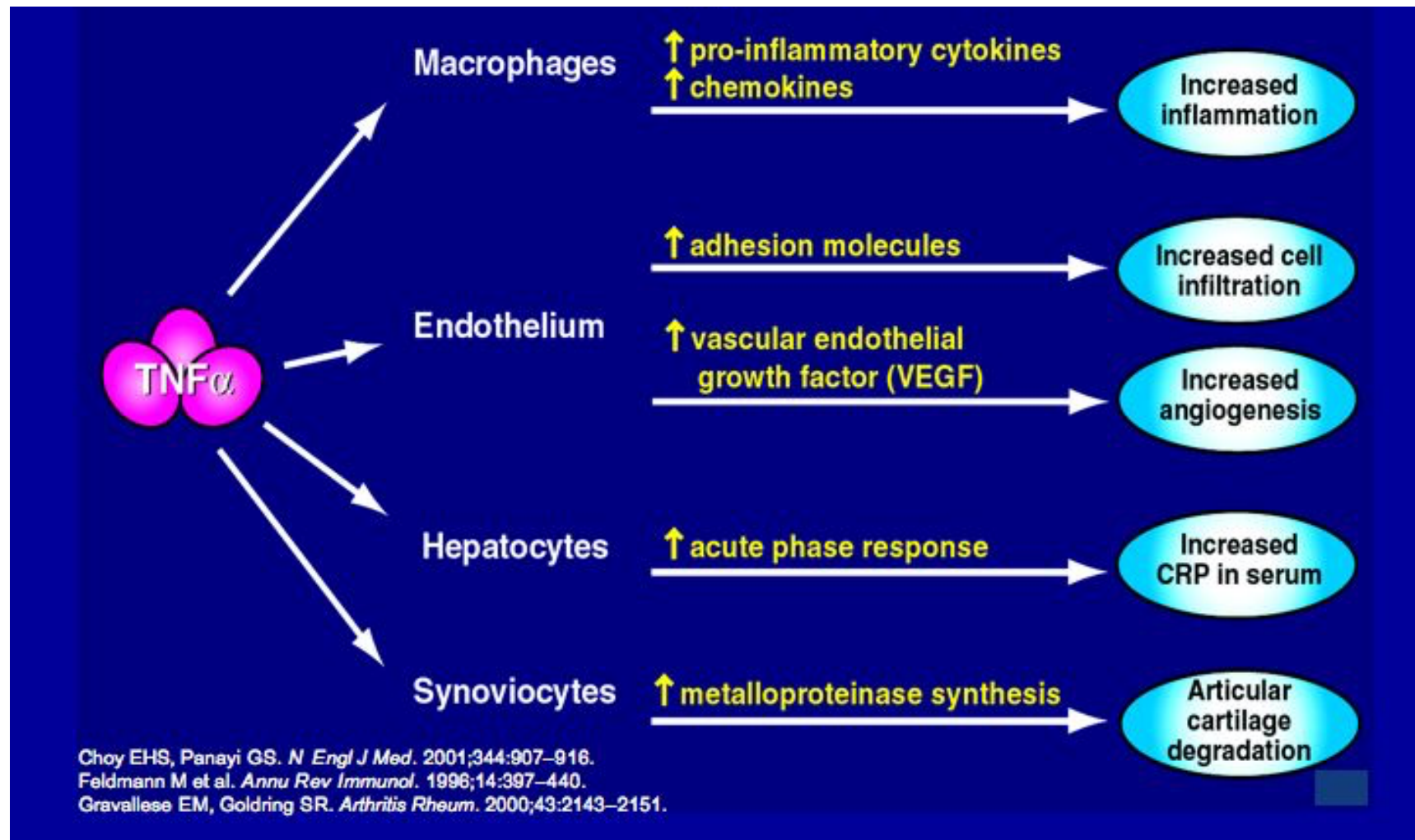
(da "Pharmaceutical Biotechnology" - 2008)

Farmaci biologici: principali problematiche di sicurezza

- Infezioni
 - Insorgenza di infezioni opportunistiche virali (leucoencefalopatia progressiva multifocale, da JC virus) e di gravi infezioni batteriche (TBC)
- Patologie autoimmuni
 - Insorgenza di patologie autoimmunitarie sistemiche (vasculiti, sarcoidosi) e organo specifiche (psoriasi, epatite autoimmune, neuropatie periferiche)
- Patologie tumorali
 - Insorgenza di linfoma
- Immunogenicità
 - Formazione di anticorpi contro l'anti TNF- α con conseguente neutralizzazione, aumentata eliminazione del farmaco e fallimento terapeutico
- Cardiotossicità
 - Anticorpi monoclonali (rastuzumab, cetuximab, panitumumab e bevacizumab) sono stati associati ad eventi avversi di natura cardiaca.
- Tossicità cutanea
 - Anticorpi monoclonali anti-EGFR associati a tossicità cutanea

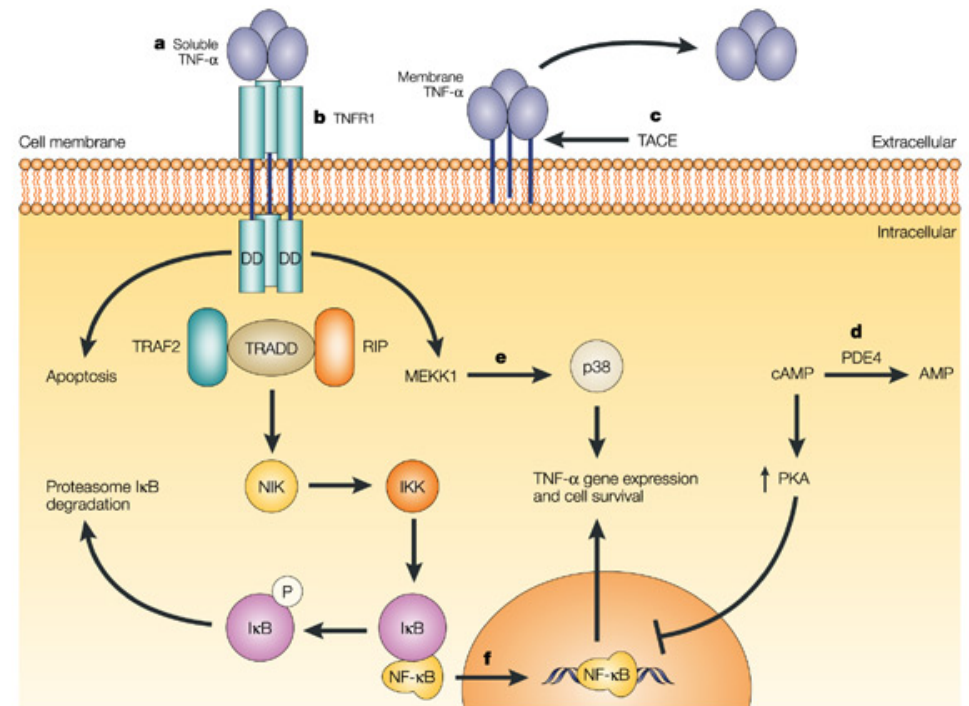
TNF α (fattore di necrosi tumorale alfa)

- Citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica.
- Prodotta principalmente da macrofagi, ma anche da linfociti T CD4+, cellule NK, neutrofili, mastociti, eosinofili e neuroni.

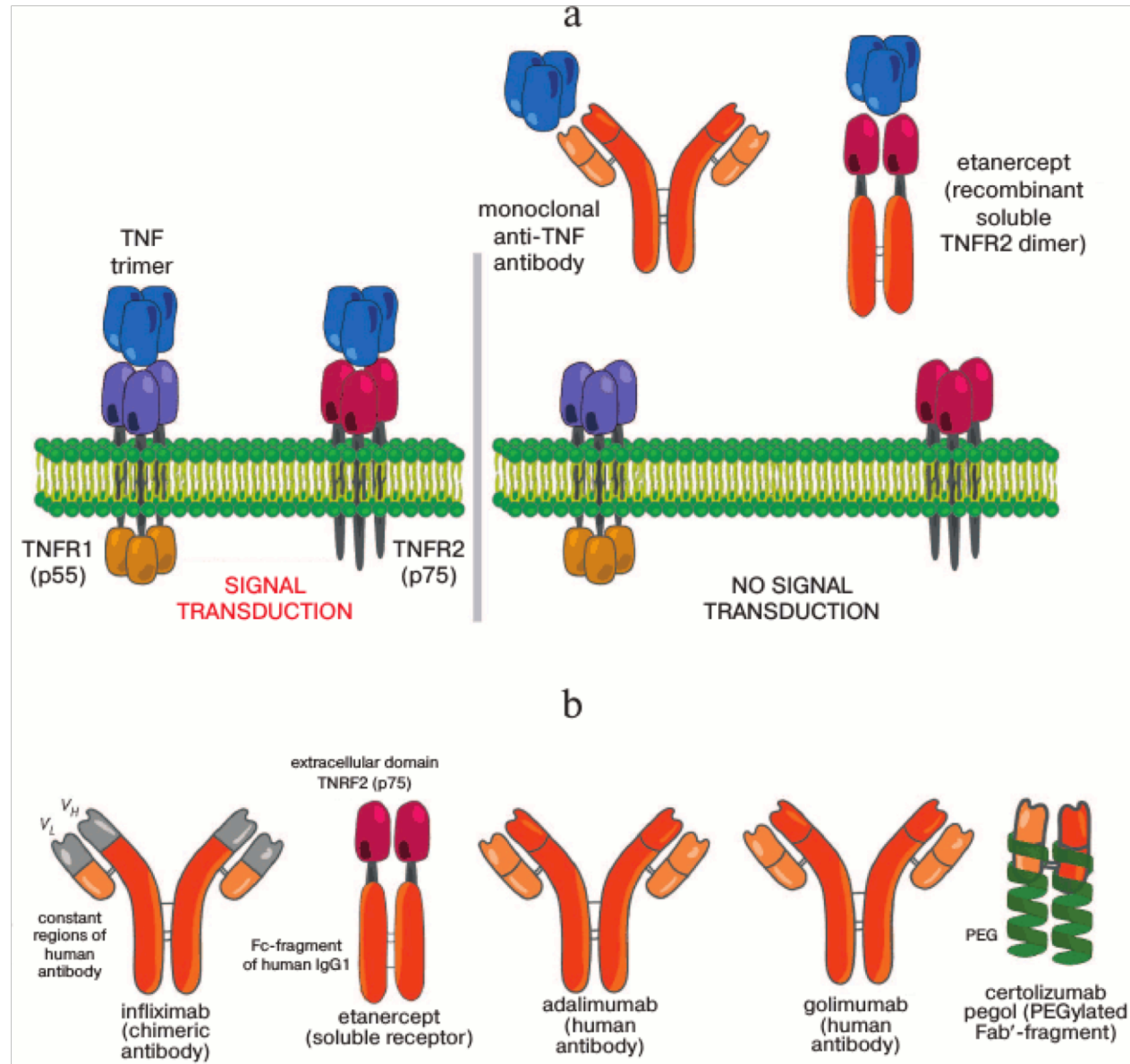


TNF-R1 espresso nella maggior parte dei tessuti, attivato sia dalla frazione di TNF legata alla membrana sia dalla forma solubile.

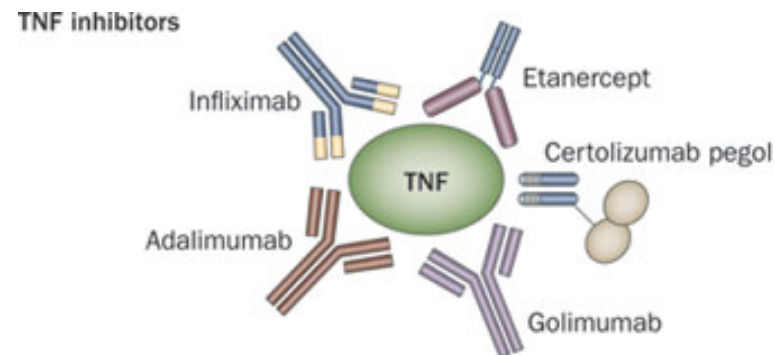
TNF-R2 si trova solo nelle cellule del sistema immunitario, risponde solo alla forma solubile del TNF.



Anticorpi anti TNFa

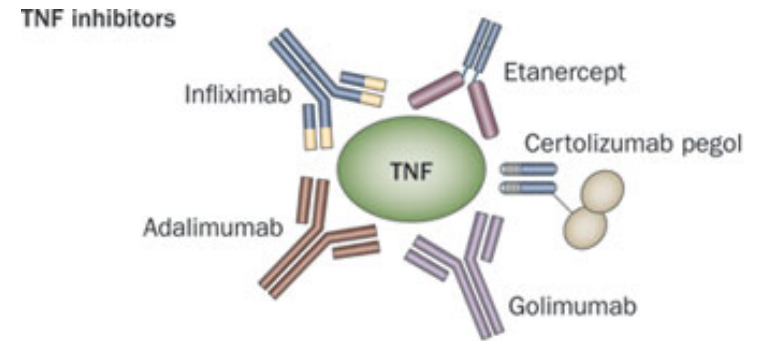


Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima)



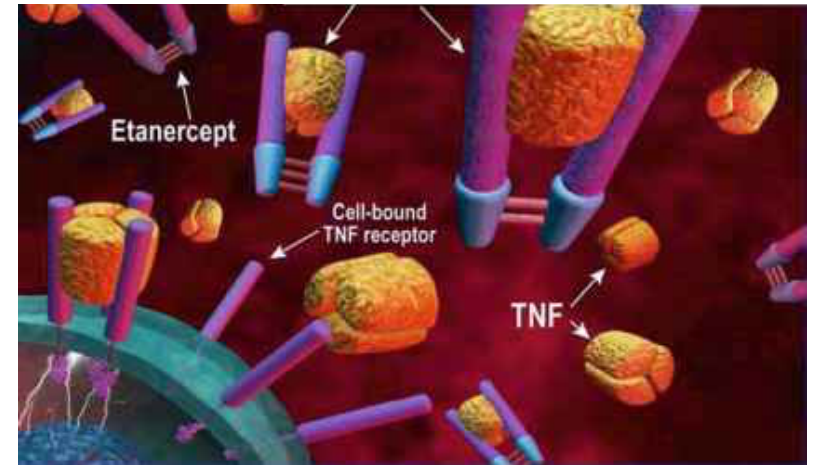
- Anticorpo monoclonale chimerico IgG1.
- Bersaglio: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa, in 2 ore, premedicazione con steroide, antistaminico e/o paracetamolo.
- Dosaggio: 3-5 mg/kg.
- Frequenza: dopo carico, ogni 8 settimane.
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, colite ulcerosa, malattia di Crohn

Adalimumab (Humira)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 40mg.
- Frequenza: ogni 14 giorni
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa, malattia di Crohn....

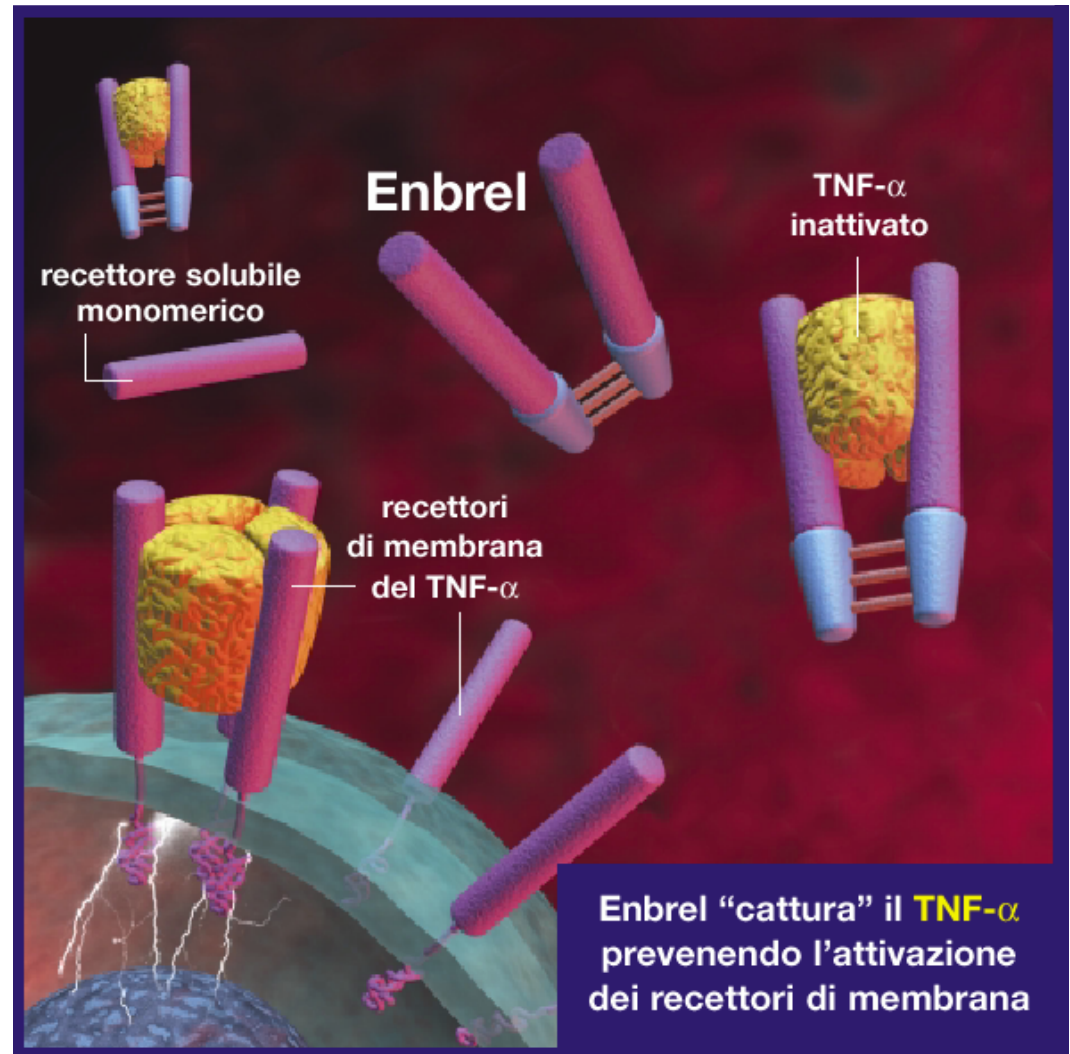
Etanercept (Enbrel, Benepali, Erelzi)



- Proteina chimerica di fusione del recettore umano del TNF alfa (TNFR2) con la frazione Fc dell'IgG1 umana.
- Target: TNF alfa solubile e TNF β .
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante.

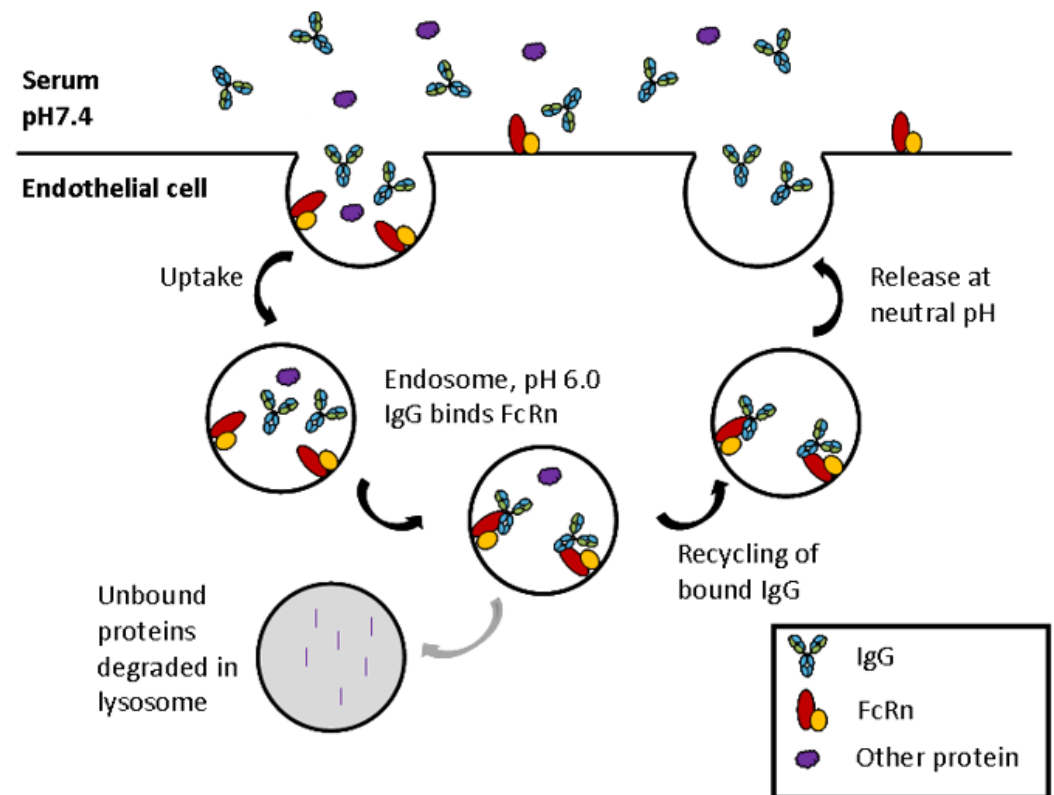
Utilizzo della porzione Fc per stabilizzare proteine ingegnerizzate: l'etanercept

- Questo fenomeno è stato utilizzato per stabilizzare proteine di fusione prodotte a scopo terapeutico.
- L'efficacia clinica Etanercept è legata anche all'aumento del tempo di emivita dovuto all'interazione del frammento Fc con il recettore di Brambell

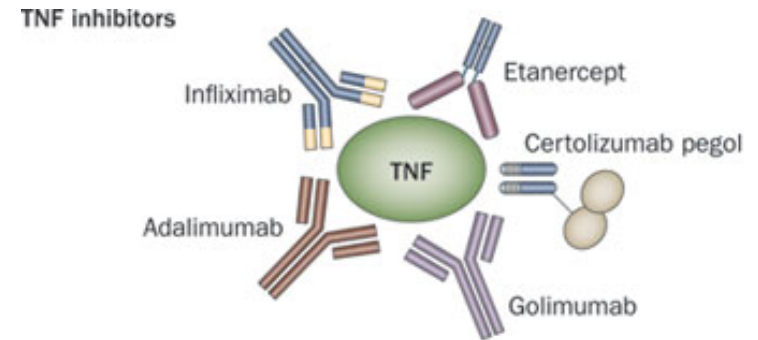


L'emivita delle IgG è relativamente lunga

- Il tempo di emivita di un anticorpo nel plasma è molto lungo anche per la proprietà delle IgG di legare delle proteine specifiche per Fc (FcRn o **recettore di Brambell**). Questa interazione stabilizza le IgG e previene la loro degradazione nel plasma.
- FcRn è un eterodimero di una catena alfa di 50 kDa ed una beta di 18 kDa chiamata beta 2-microglobulina.
- Il meccanismo molecolare con cui il recettore di Brambell protegge gli anticorpi comprende il legame a livello degli endosomi e la conseguente inibizione della degradazione da parte delle peptidasi nel sistema endosoma/lisosoma e le riporta sulla membrana dove vengono riciclati.

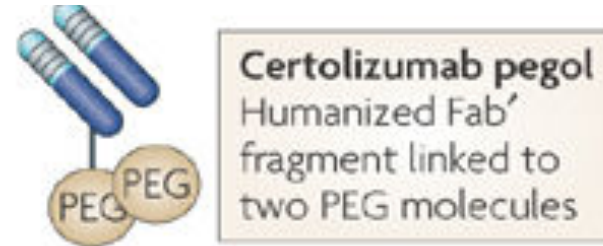


Golimumab (Simponi)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1k.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: mensile
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa.

Certolizumab pegol (Cimzia)



Nature Reviews | Drug Discovery

- Frammento Fab (manca Fc) di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole (PEG).
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: dopo carico, 200 mg.
- Frequenza: ogni 2 settimane
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante

Produzione di FAb' umanizzato: certolizumab pegol (Cimzia®)

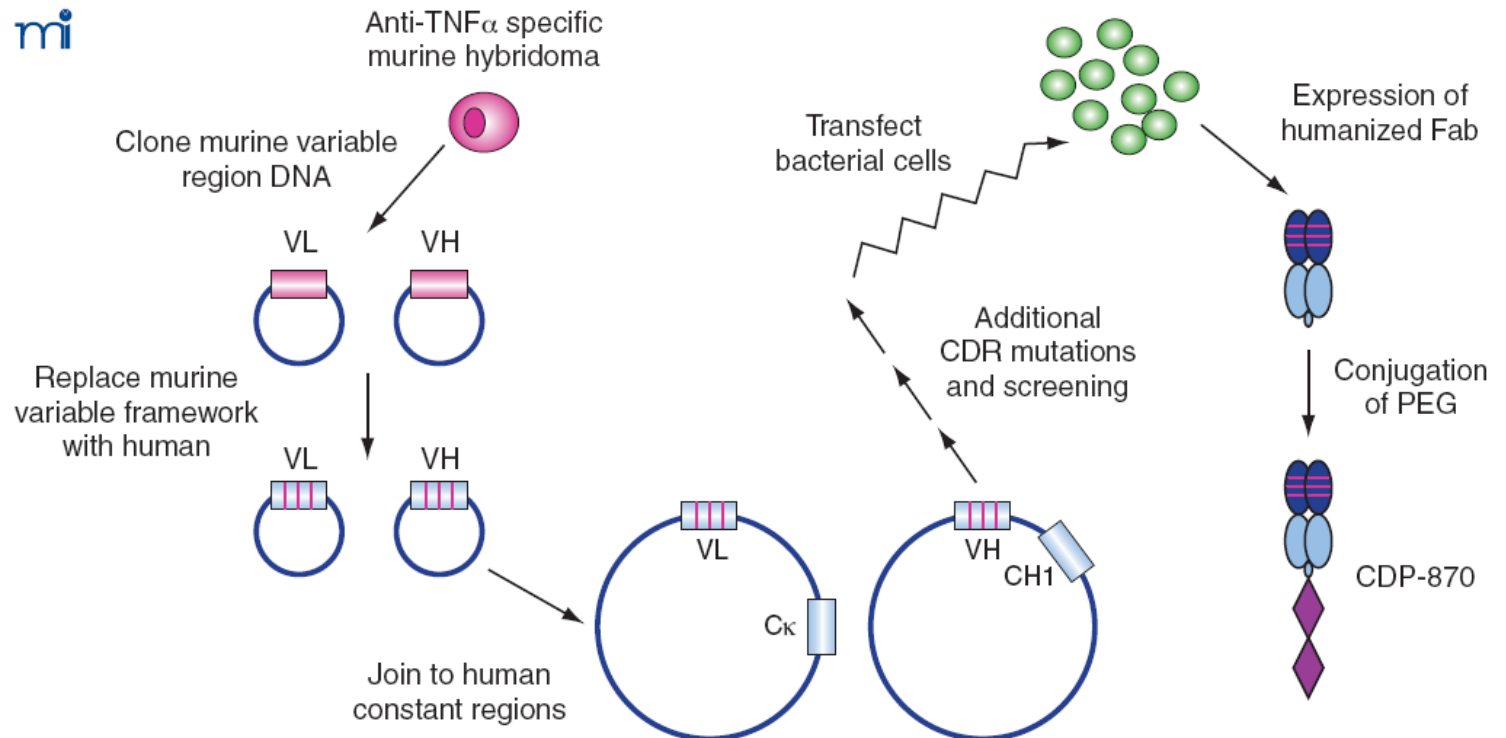
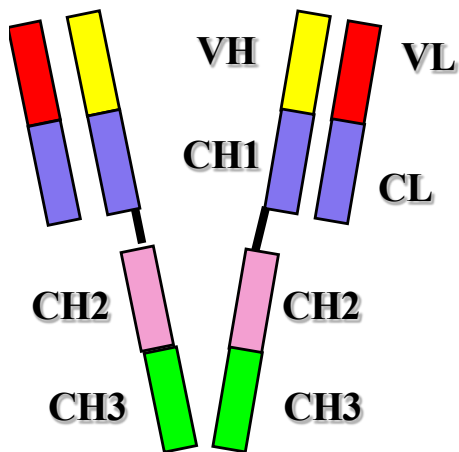


Figure 4. Derivation of CDP870 from a murine TNF α -specific MAb using recombinant DNA technology and protein engineering. The cloned murine variable light and heavy chain cDNAs are modified to insert human framework sequences, and thus only the CDR sequences remain from the original mouse monoclonal antibody. Because this may reduce affinity for the original antigen, additional site-specific mutations may be necessary within the CDR sequences. Because the native Fab is typically not glycosylated, CDP-870 can be expressed in bacterial cells; PEG is conjugated to the purified humanized molecule.

da Fleischmann & Shealy, Molecular Interventions 2003



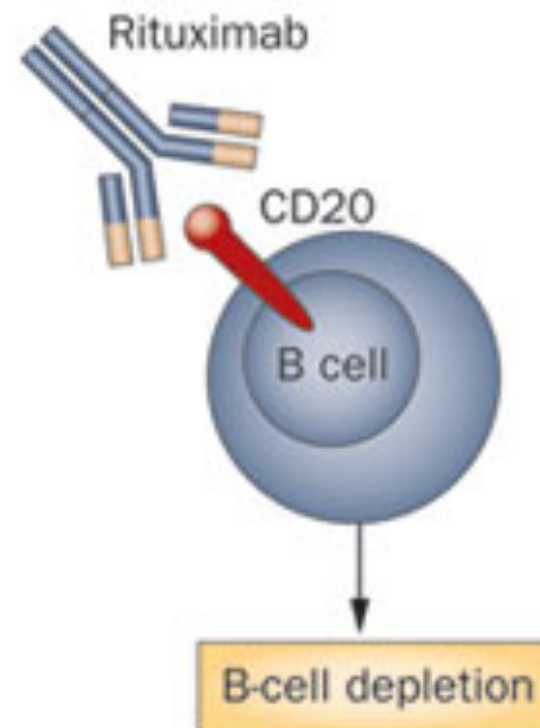
La peghilazione prolunga il $t_{\frac{1}{2}}$
e riduce l'immunogenicità

Farmaci biotecnologici non anti TNF

- Negli ultimi anni sono stati prodotti nuovi farmaci biotecnologici che agiscono bloccando altre vie patogenetiche (IL6, attivazione dei T linfociti e costimolazione, IL17, integrine, IL 12/23, etc).

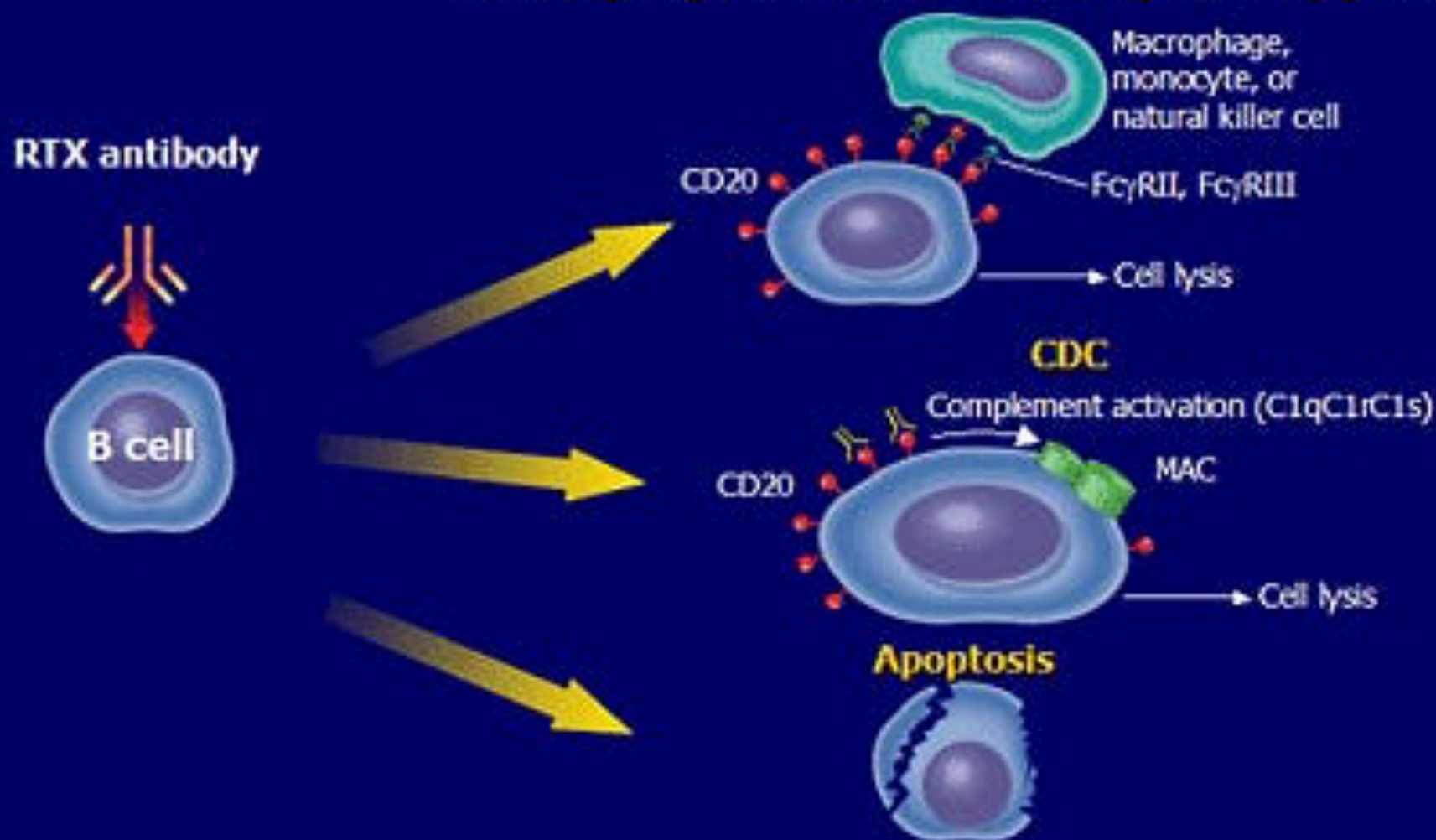
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.

Anticorpo chimerico (IgG1)
 2 somministrazioni da 1000 mg a
 distanza di due settimane, poi ev.
 ripetuto ogni 6 - 9 mesi
 Il 30% dei pazienti sviluppa
 reazioni cutanee alla prima
 somministrazione, poi l'incidenza si
 riduce ai cicli successivi



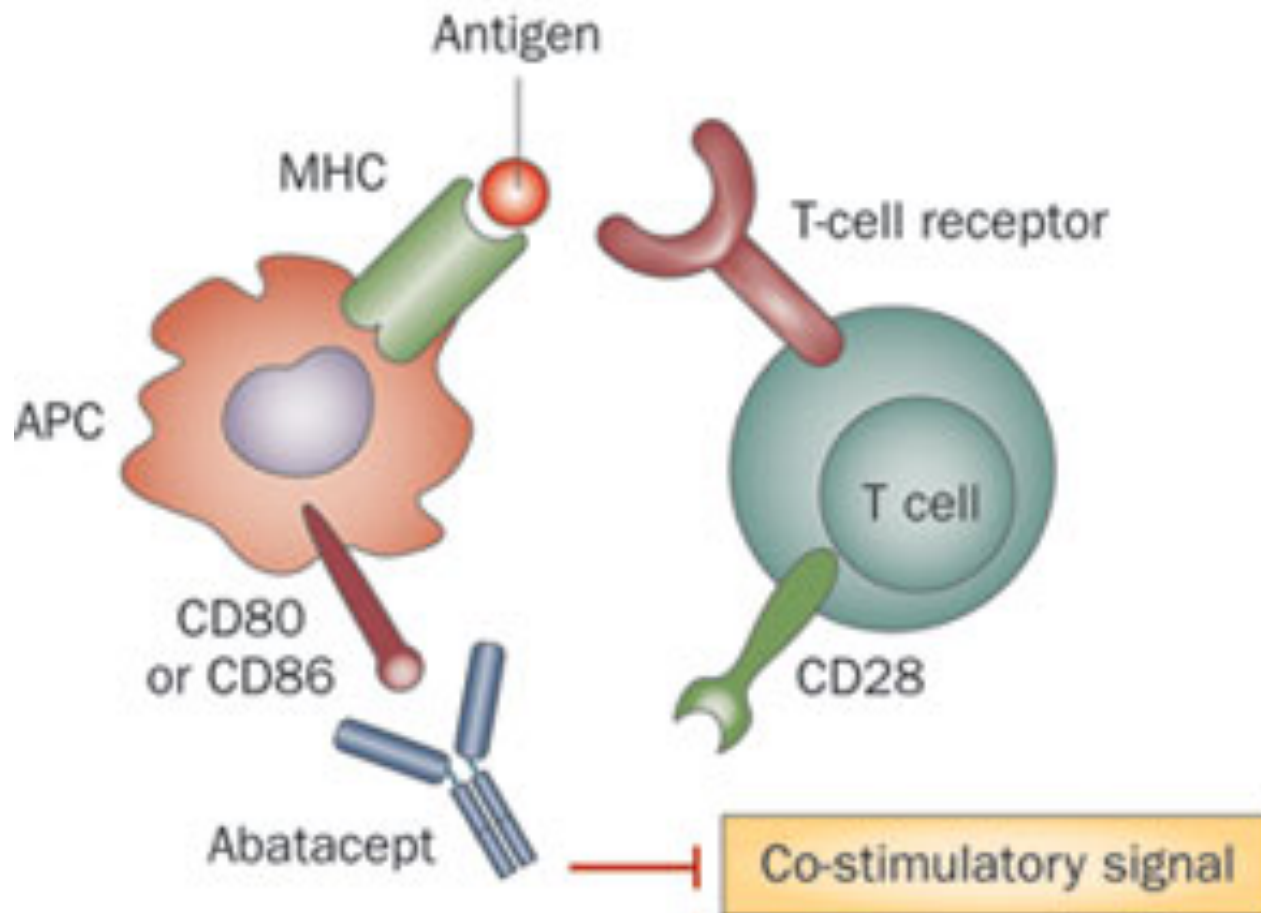
Rituximab: Mechanism of Action

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



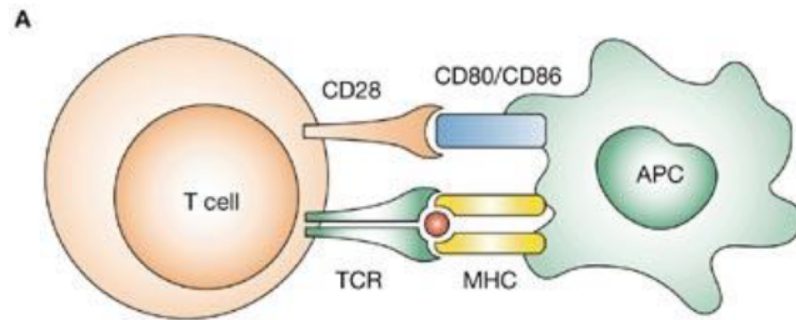
Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans*. 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood*. 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood*. 1994;83:435-445; Olynas RA et al. *Nat Med*. 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-1492.

Abatacept (Orencia®)

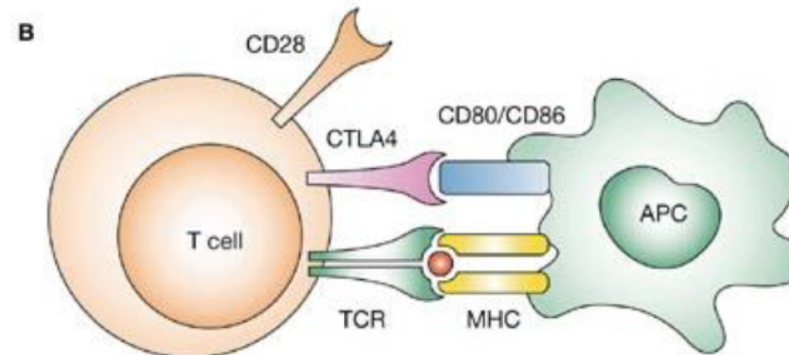


Modula la risposta immune legandosi al CD80/CD86 sulle cellule presentanti l'antigene, e previene il legame costimolatorio col CD28 sulla cellula T naive riducendo l'attivazione delle cellule T

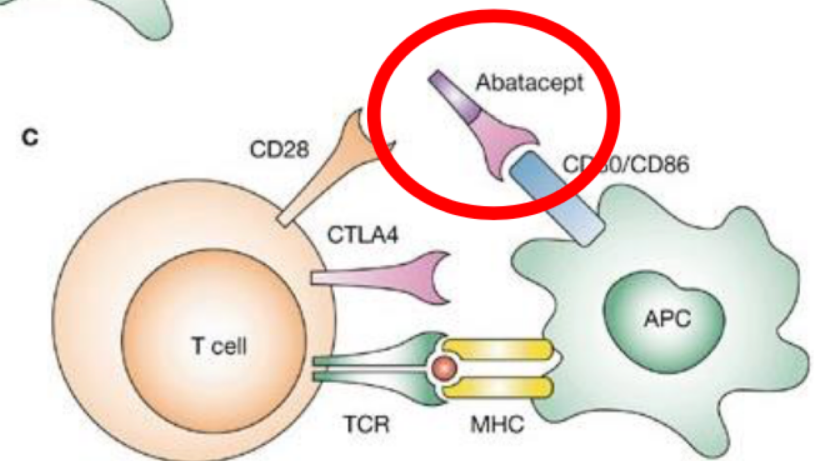
Costimolazione dei linfociti



CTLA4 come segnale di controllo fisiologico alla iperattivazione Linfocita T.

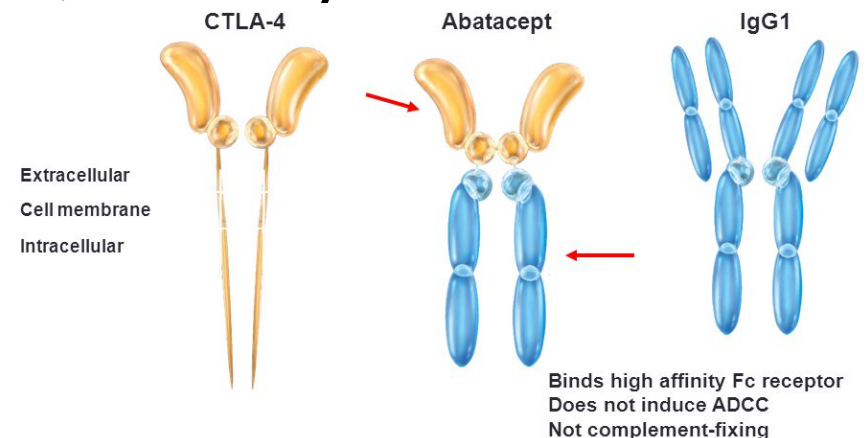


Ruolo di abatacept nel blocco della costimolazione.

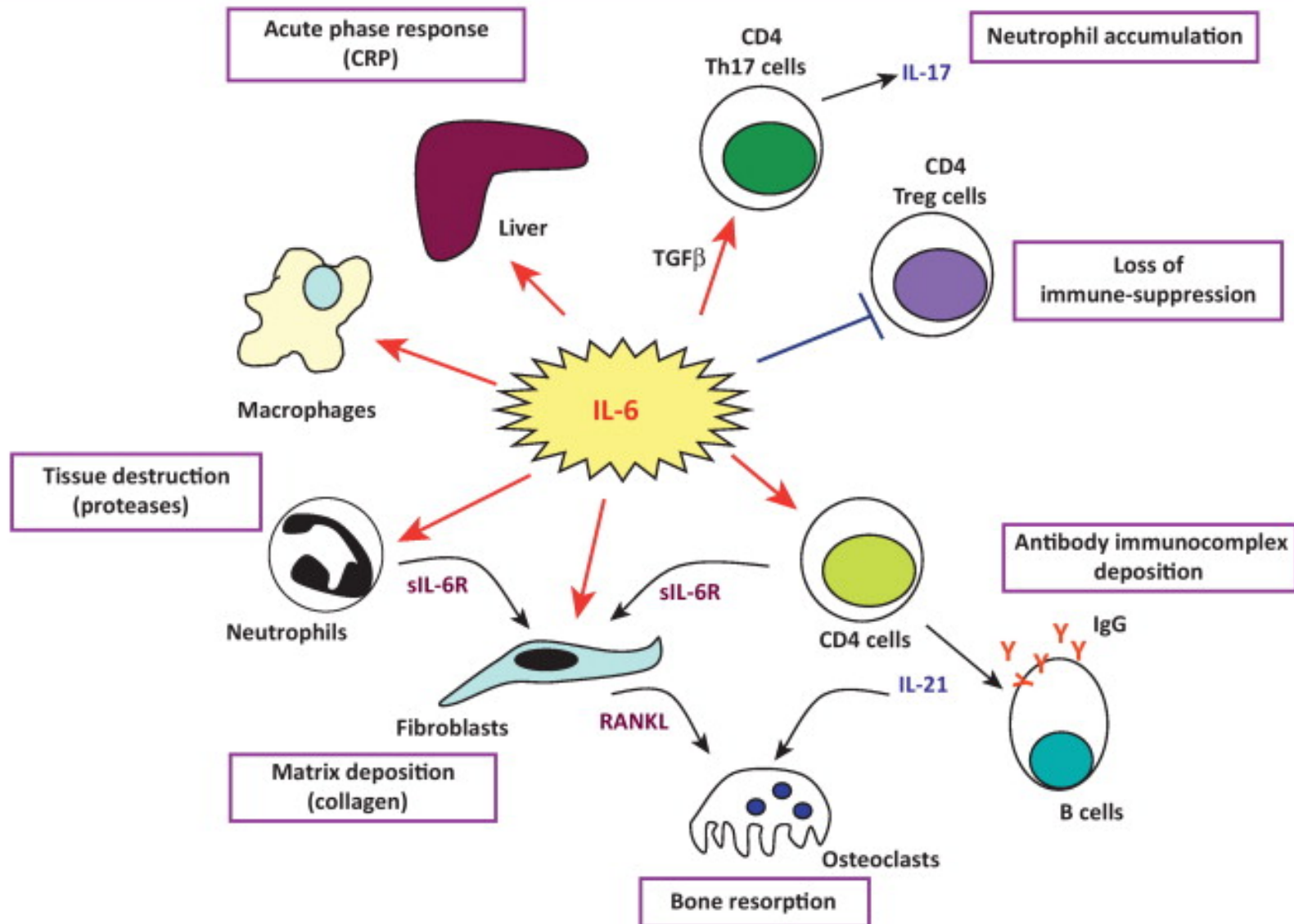


Abatacept (Orencia)

- Proteina di fusione composta da regione Fc di IgG1 fusa al dominio extracellulare di CTLA-4.
- Target: CD80/86 sulle APC.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 30 minuti / sottocute.
- Dosaggio: 10 mg/kg e.v. / 125 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.

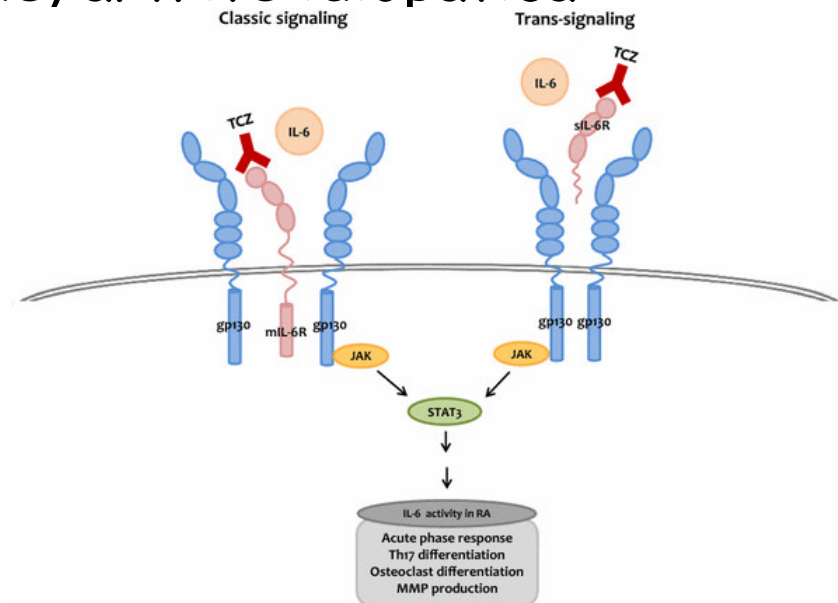


Interleukina 6

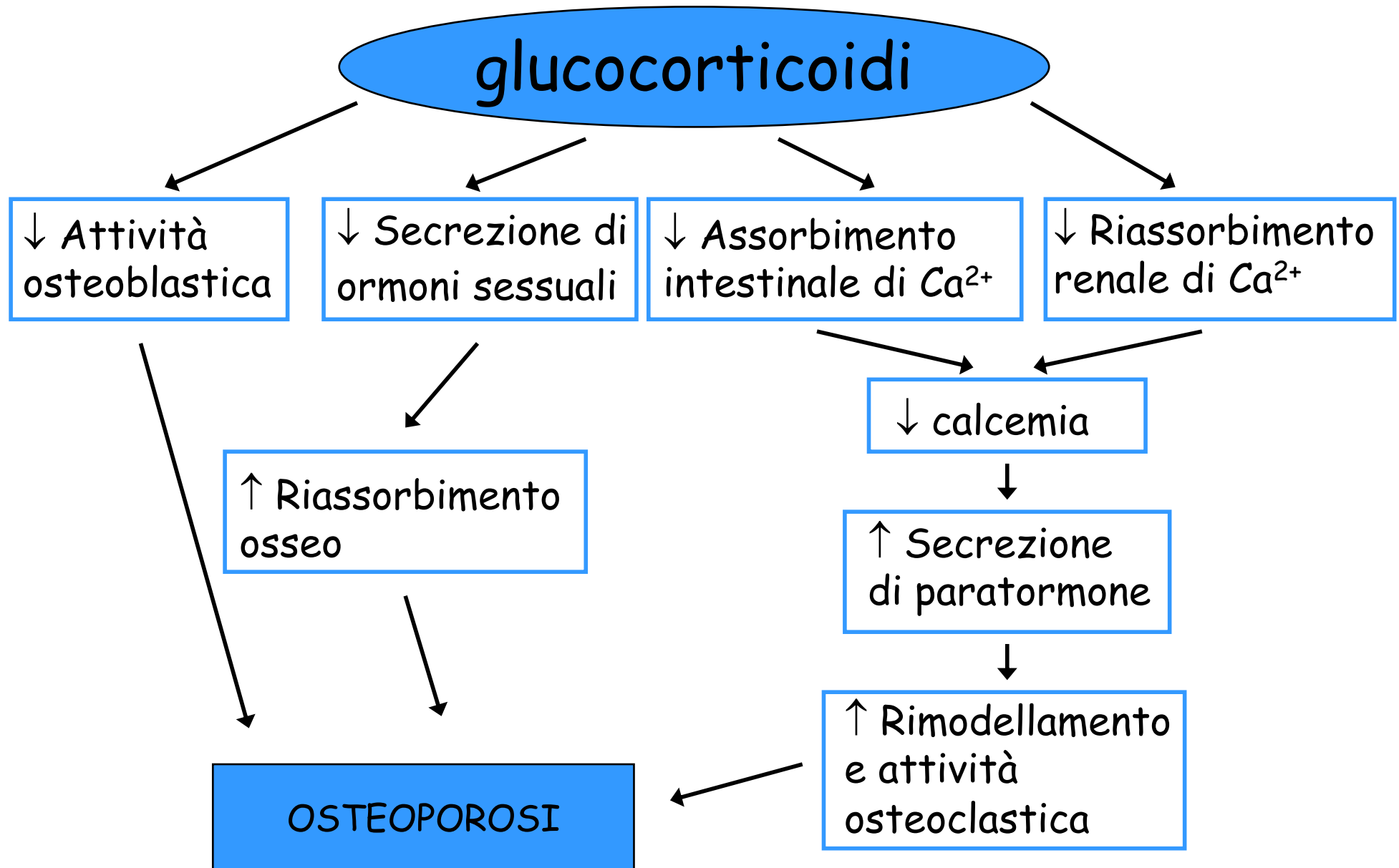


Tocilizumab (Roactemra®)

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1k.
- Target: recettore umano dell'IL-6.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 1 ora / sottocute.
- Dosaggio: 8 mg/kg e.v. / 162 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.



Effetto dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo



As osteoporosis, with resultant fractures, constitutes one of the most serious morbid complications of the GC's use, worsening patients quality of life, recently, the American College of Rheumatology updated the 2001 recommendations for all adult patients receiving oral GC therapy. The 2001 recommendations included counseling patients on GCs on smoking cessation or avoidance, limiting of alcohol consumption, weight-bearing physical exercises, calcium and vitamin D intake and supplementation and obtaining baseline and annually or biannually BMD measurements (109). The 2010 recommendations for counseling and monitoring also include fall risk assessment, baseline and annual height and 25-hydroxyvitamin D measurements, assessment of prevalent fragility fractures, consideration for radiographic imaging of the spine or vertebral fracture assessment for those starting or on prednisone or its equivalent of $\geq 5\text{mg/d}$. Finally, calcium intake (supplement plus oral intake) of 1200 to 1500mg/d and vitamin D supplementation are recommended for any dose or duration of GC use. The two target dosing regimens for vitamin D are doses of 800 to 1000 IU daily or doses to achieve "therapeutic" levels of 25-hydroxyvitamin D (even higher than 1000 IU/d) as GCs can interfere with vitamin D absorption. Although serial BMD testing is also recommended, the intervals of such measurements cannot be clearly defined as many factors can influence their frequency. In addition, using the smallest dose and shortest duration of GC possible is recommended in order to minimize osteoporosis risk. As far as medication is concerned, along with alendronate and risendronate, the newer therapies zolendronic acid and teriparatide are now recommended, while the data were considered insufficient for the panel to recommend the use of the following agents: ibandronate, etidronate, calcitonin, estrogen, testosterone and raloxifene (110). Unfortunately, despite the recommendations available, in clinical practice glucocorticoid induced osteoporosis is still underestimated and under-treated which makes the need to develop effective ways to educate clinicians and patients unavoidable.

In children and adolescents the data are insufficient to produce guidelines for the prevention and treatment of GC induced osteoporosis. General measures include using the lowest effective dose for the shortest period of time, calcium and vitamin D supplementation, proper nutrition and exercise, while bisphosphonates are recommended only under certain circumstances (111).

Moreover, denosumab, an antibody to RANKL (GCs are associated with increases in RANKL), recently approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis, has been used in a phase 2 study in patients with RA receiving concurrent GCs or bisphosphonates and provided promising results (112).

- Oltre alla supplementazione con calcio e vitamina D, è raccomandata terapia con bifosfonati per la prevenzione della perdita ossea e delle fratture nelle donne in postmenopausa e nei maschi ≥ 50 anni trattati con glucocorticoidi per ≥ 3 mesi.
- **pazienti a basso rischio:** bifosfonati (alendronato, risedronato, o acido zoledronico) se la dose di prednisone è ≥ 7.5 mg/die.
pazienti a medio rischio: alendronato o risedronato è consigliato per qualsiasi dose di glucocorticoidi, acido zoledronico eventualmente per i pazienti trattati ≥ 7.5 mg/die di prednisone.
pazienti ad alto rischio: bisfosfonati per qualsiasi dose e durata della terapia con glucocorticoidi.

Usi terapeutici

- Terapia sostitutiva
 - Nell'insufficienza surrenalica cronica primitiva (m. di Addison) 20 -30 mg di cortisone /die + ormone sodio ritentivo (non usare i GC a lunga o intermedia durata d'azione)
 - Nell'insufficienza surrenalica acuta Idrocortisone emisuccinato sodico (Flebocortid) iv 100 mg ogni 8 ore fino a quando il paziente non si è stabilizzato

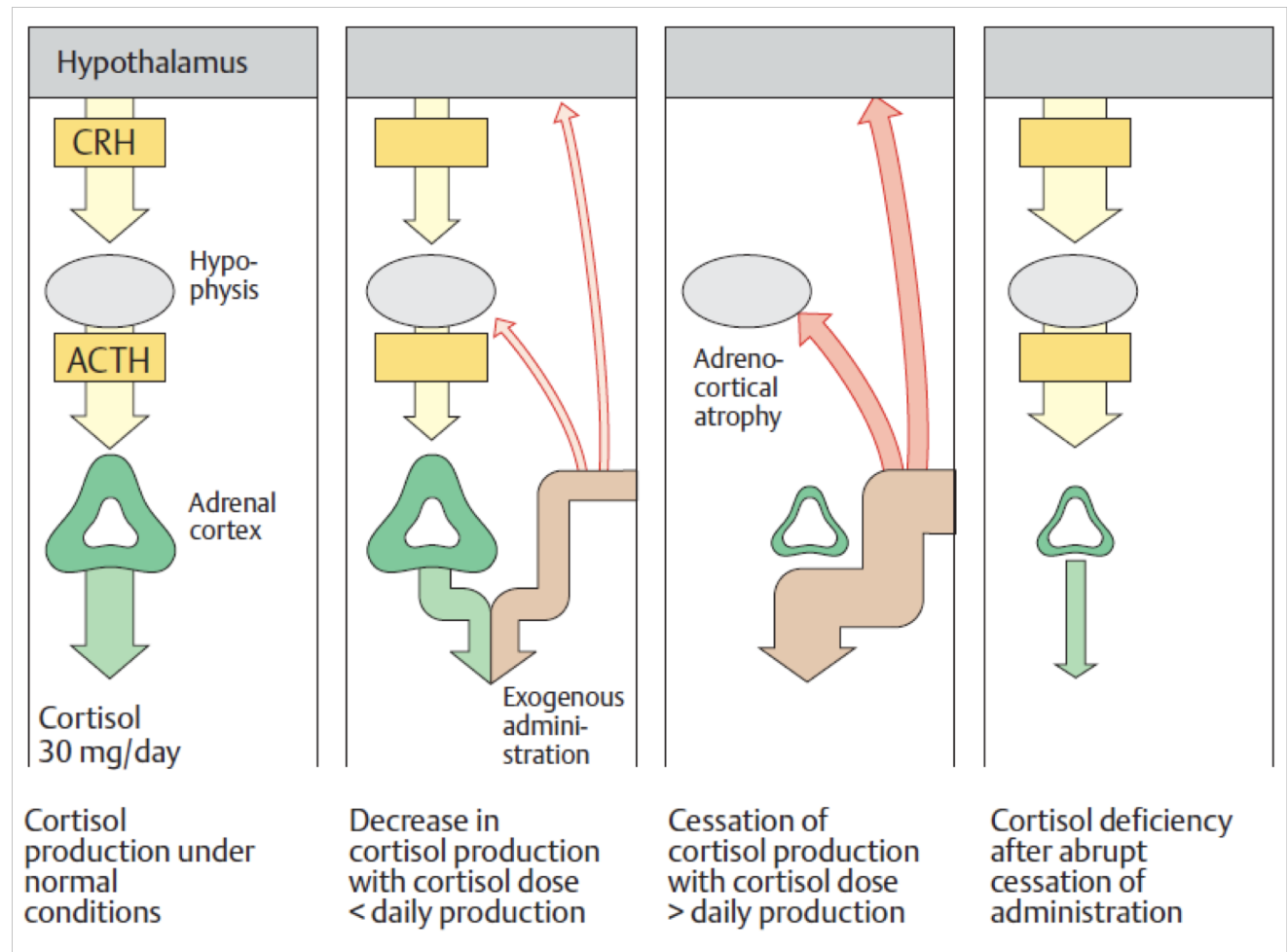
Usi terapeutici

- Per stimolare la maturazione polmonare nel feto
 - Se il parto è previsto prima della 34 settimana di gestazione: betametasone 12 mg im + 12 mg 18 - 24 ore dopo → riduce l'incidenza di sindrome da difficoltà respiratoria

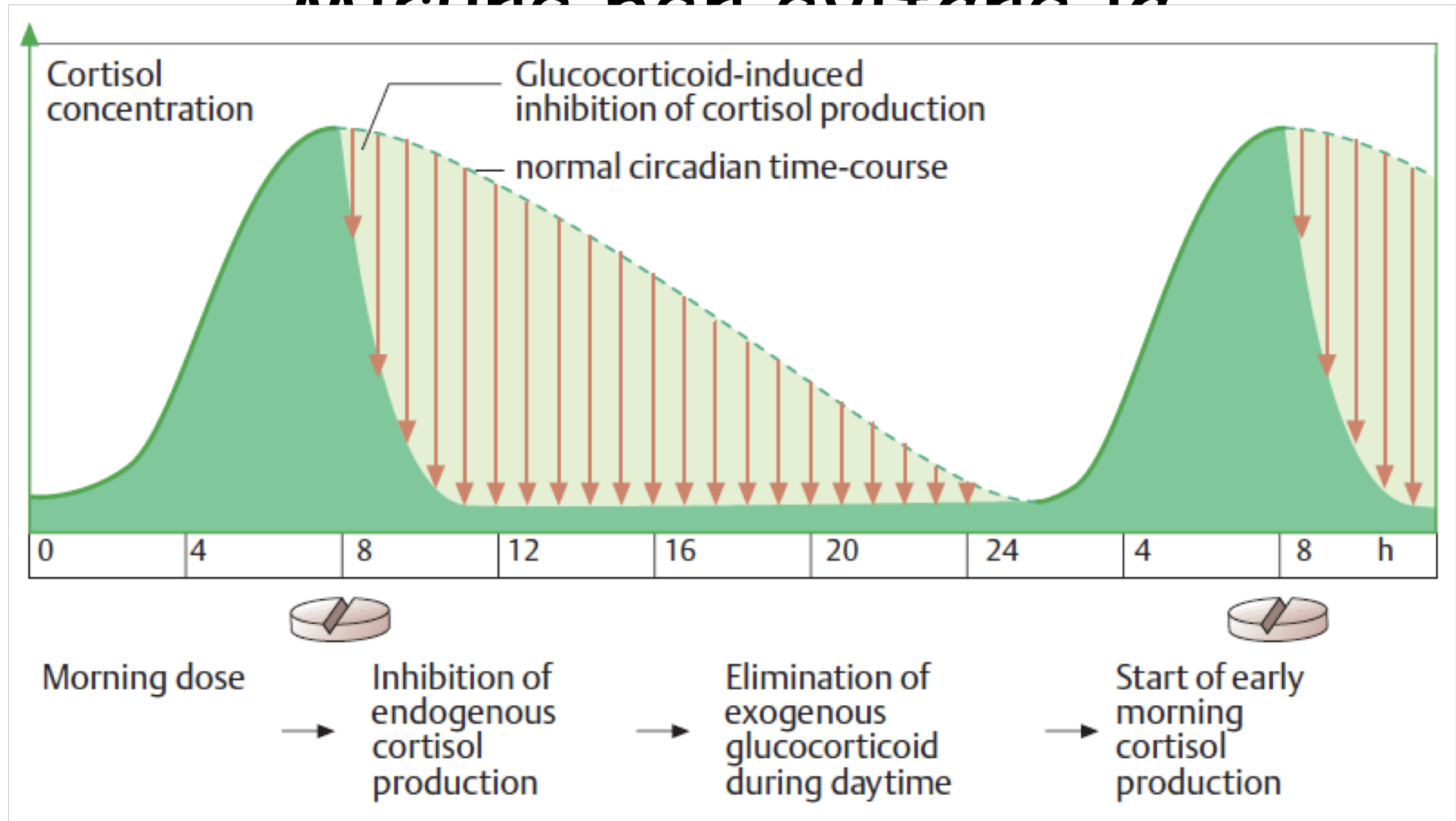
Usi terapeutici

- Patologie reumatiche
- Patologie renali (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie allergiche
- Patologie polmonari (asma, esacerbazioni di broncopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine)
- Patologie GI (m. di Crohn e rettocolite ulcerosa)
- Patologie epatiche (epatiti autoimmuni)
- Patologie cutanee
- Patologie oculari (uveite acuta, congiuntivite allergica, neurite ottica)
- Tumori (LLA e linfomi)
- Trapianti d'organo
- Infezioni (meningite da *H. influenzae*, shock settico?)
- Traumi della colonna vertebrale
- Altri (sarcoidosi, trombocitopenia....)

- La soppressione dell'asse HPA deve essere considerata:
 - Nei pazienti che hanno assunto più di 20 mg di prednisone per 2 - 3 settimane



Mimic non exogenous



Prevenzione dell'insufficienza corticosurrenalica

- Nei pazienti che escono da una terapia corticosteroidica protratta per via sistemica con dosi medio-alte da non più di 6-9 mesi: in caso di stress prevedibile
- 25 mg/die di idrocortisone per interventi chirurgici minori
- 100-150 mg/die (in infusione e.v. continua) per interventi chirurgici maggiori

Tapering Schedule

A commonly used empiric approach to tapering corticosteroid therapy bases the tapering program on the current daily steroid dose:

- At greater than 40 mg/d, one tapers by 10 mg/d every 1 to 2 weeks.
- At 40 mg/d, one tapers by 5 mg every 1 to 2 weeks.
- At 20 mg/d, one tapers by 2.5 mg every 1 to 2 weeks.

Tapering continues until a physiologic dose of prednisone is reached (5 to 7.5 mg/d). The patient can then be switched to 1-mg prednisone tablets or the equivalent dose of hydrocortisone, so that further reductions in dose can be made in smaller steps than is possible when 5-mg prednisone tablets are used. Weekly or biweekly reductions can then be carried out in steps of 1 mg of prednisone at a time, as permitted by disease activity.

Glucocorticoidi inalatori

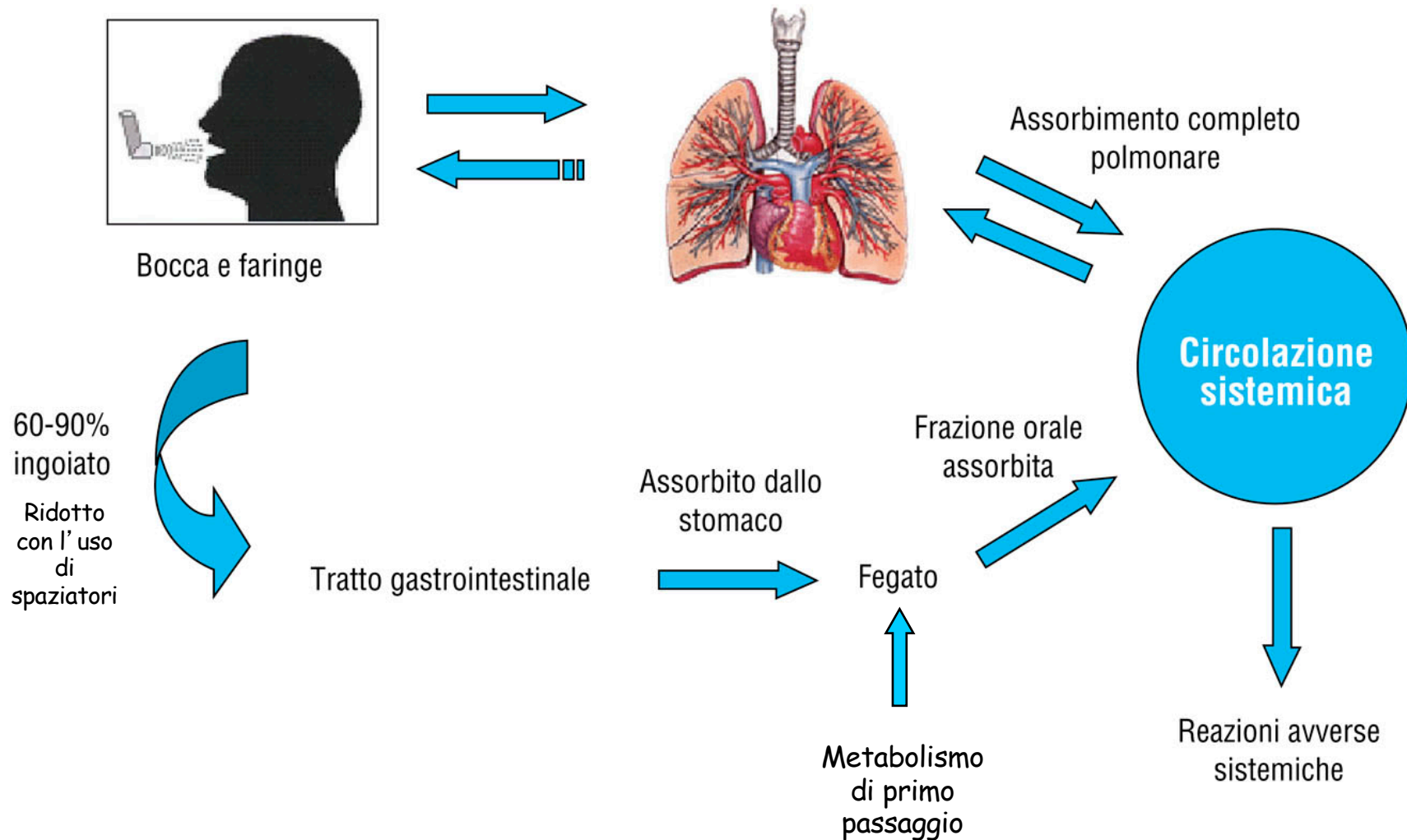


Table 2—Ideal Properties of ICS

Properties	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic or Pharmacologic Benefit
Properties affecting efficacy	
High pulmonary deposition	Greater pulmonary antiinflammatory activity
Single isomer	Only active agent administered, and reduced drug load
Conversion to active metabolite in lung	Targeted activity/efficacy in lung and not elsewhere
High glucocorticoid receptor affinity	High potency and efficacy at site of action
High pulmonary retention	Prolonged maintenance of targeted antiinflammatory activity
Properties affecting safety and tolerability	
Low oropharyngeal exposure	Limited local side effects, such as dysphonia and candidiasis
Low oral bioavailability	Low systemic exposure yielding limited systemic side effects
High protein binding	Steric inhibition leading to pharmacologic inactivation within the systemic circulation and limited systemic side effects
Metabolized elsewhere in the body	Hepatic metabolism destroys active compound, yielding limited systemic side-effects
Rapid and extensive elimination	Removal of drug from body, yielding limited systemic side effects

Table 1—Comparison of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Features of ICS*

Parameters	BDP/BMP	Budesonide	FP	CIC/des-CIC	MF
Oral bioavailability	< 1%/26%	11%	< 1%	< 1%/< 1%	< 1%
Pulmonary deposition	51% (BDP)	28%	16%	52% (CIC)	14%
On-site activation	Somewhat	No	No	Yes	No
Receptor binding affinity	53/1,345	935	1,800	12/1,200	1,235
Esterification	No	Yes	No	Yes	No
Lipophilicity	Moderate/high	Low	High	Very high/very high	
Protein binding: free fraction	87%:13% (BDP)	88%:12%	90%:10%	99%:1%	98 to 99%: approximately 1%
t _{1/2} , h	0.5/2.7	2.8	7.8	0.36/3.4	4.5
Vd, L	20/424	183	318	207/897	
Clearance, L/h	15/120	84	69	152/228	53.5

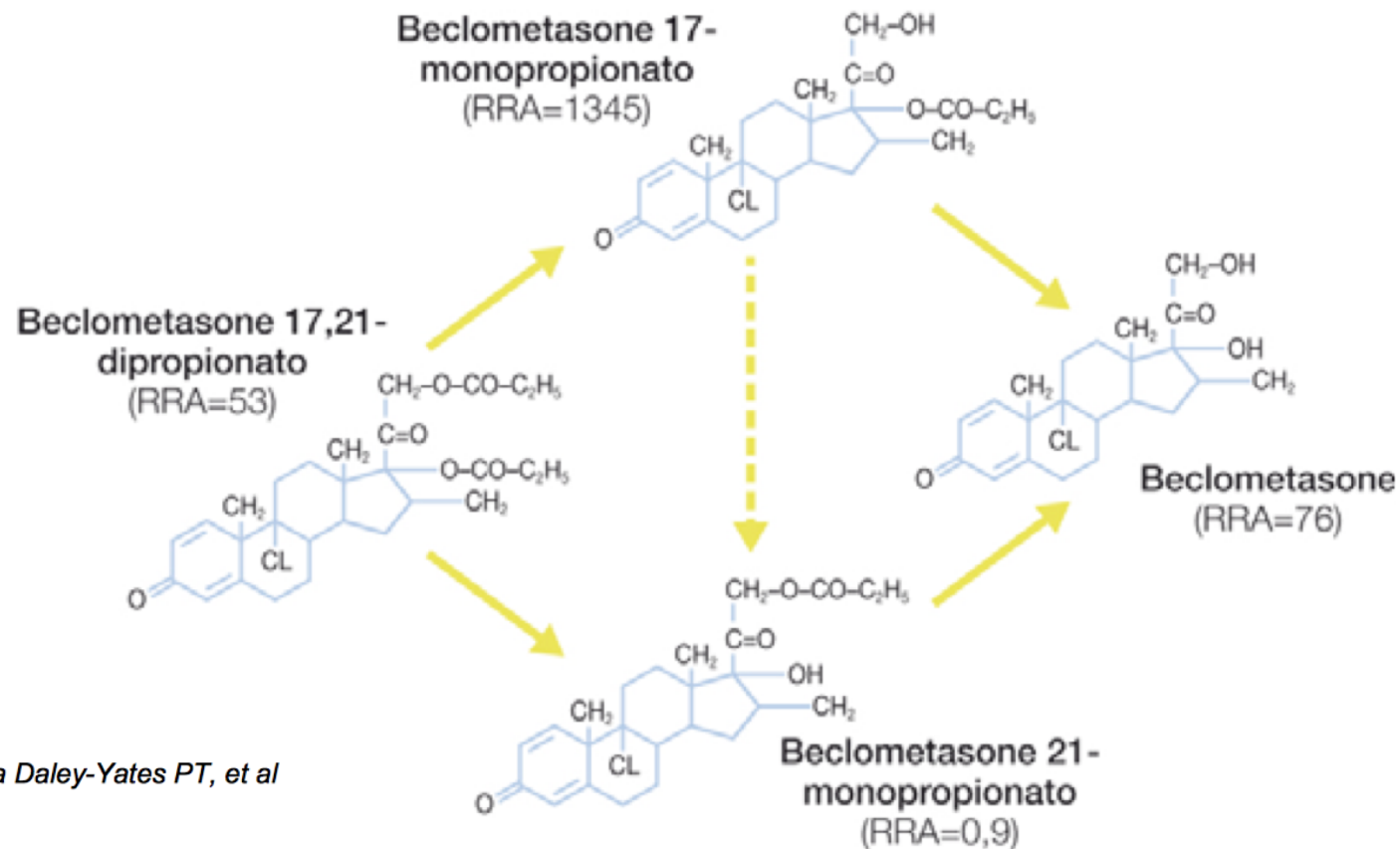
*CIC = ciclesonide; FP = fluticasone propionate; MF = mometasone furoate; t_{1/2} = half-life; Vd = volume of distribution.

Biodisponibilità dei glucocorticoidi inalatori assorbiti dall' intestino

Farmaco	Biodisponibilità
Fluticasone* (Fixotide®, Fluspiral®)	1%
Beclometasone* (Becotide®, Bronco-Turbinal®, Clenil®, Clenilexx®, Prontinal®)	20-40%
Budesonide* (Aircort®, Desonax®, Miflonide®, Pulmaxan®, Spirocort®)	11%
Ciclesonide (Alvesco®)	1%
Flunisolide* (Aerflu®, Aerolid®, Asmaflu®, Careflu®, Citiflux®, Doricoflu®, Euroflu®, Fluminex®, Flunitop®, Givair®, Inalcort®, Levonis®, Lunibron®, Nebulcort®, Nereflun®, Nisolid®, Pantasol®, Pulmist®, Ventoflu®)	21%

* Anche in associazione con β - stimolanti

Beclometasone dipropionato (BDP)



Modificata da Daley-Yates PT, et al

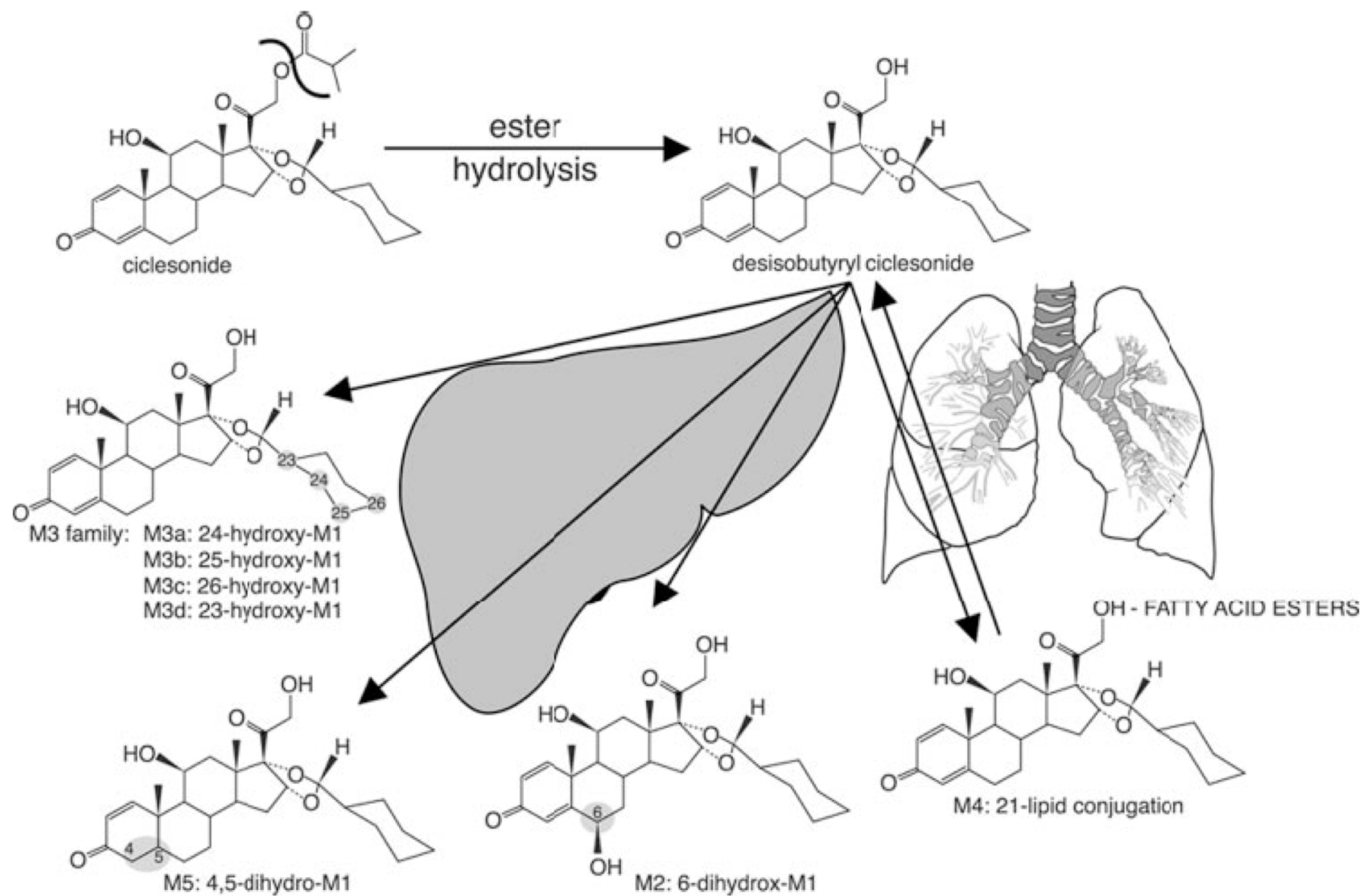


FIGURE 2. Ciclesonide metabolism. Reproduced with permission.²⁶

Effetti collaterali dei glucocorticoidi inalatori

Crescita	Dati incerti; rallentamento con dosi molto elevate di farmaco ($> 1000 \mu\text{g}/\text{die}$ di fluticasone) più evidente con budesonide ($> 400 \mu\text{g}/\text{die}$), altezza finale mantenuta
Effetti sull'osso	Nessun effetto con dosi convenzionali nel bambino
Funzione surrenale	Effetto solo con dosi elevate (fluticasone $> 800 \mu\text{g}/\text{die}$, beclometasone $> 400 \mu\text{g}/\text{die}$)
Glaucoma	Nessun effetto
Cataratta	Rischio aumentato nell'anziano (anche a basse dosi)
Diabete	Rischio aumentato a dosi elevate
Tubercolosi	Rischio aumentato a dosi elevate
Disfonia	Rara, può essere prevenuta dall'impiego di uno spaziatore
Candidiasi	Rara, può essere prevenuta dall'impiego di uno spaziatore

CORTICOSTEROIDI INALATORI ED EFFETTI SULLA CRESCITA IN BAMBINI CON ASMA PERSISTENTE: UNA METANALISI DI COCHRANE

INHALED CORTICOSTEROIDS IN CHILDREN WITH PERSISTENT ASTHMA: EFFECTS ON GROWTH

Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM

Cochrane Database Syst Rev, pubblicata on line il 17 luglio 2014

Questa revisione sistematica ha dimostrato che l'uso regolare di corticosteroidi per via inalatoria a dosi giornaliere basse o medie in bambini con asma persistente da lieve a moderata è associato a una soppressione statisticamente significativa dell'accrescimento lineare e a variazioni dell'altezza rispetto al basale durante un periodo di trattamento di un anno.

RIASSUNTO

CONTESTO Le linee guida per il trattamento dell'asma consigliano i corticosteroidi per via inalatoria (*inhaled corticosteroids*, ICS) come terapia di prima linea nei bambini con asma persistente. Sebbene il trattamento con ICS sia generalmente considerato sicuro nei bambini, i potenziali effetti avversi sistemici connessi al consumo regolare di questi farmaci sono stati e continuano a essere motivo di preoccupazione, in particolare per eventuali effetti sull'accrescimento lineare.

OBIETTIVI Valutare l'impatto degli ICS sull'accrescimento lineare dei bambini con asma persistente ed esplorare potenziali modificatori di effetto quali le caratteristiche dei trattamenti disponibili (molecola, dosi, durata dell'esposizione, dispositivi di inalazione) e dei bambini trattati (età, gravità della malattia, aderenza al trattamento).

METODI Sono stati ricercati tutti gli studi pubblicati entro gennaio 2014, che rispondessero ai seguenti criteri: studi randomizzati a gruppi paralleli che hanno confrontato l'uso quotidiano di ICS, dispensati mediante qualsiasi tipo di dispositivo, per almeno tre mesi, controllati con placebo o con farmaci non-steroidi, in soggetti di età <18 anni con asma persistente. Due revisori hanno eseguito indipendentemente la selezione degli studi, l'estrazione dei dati e la valutazione del rischio di bias. La metanalisi è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico Cochrane RevMan 5.2 e Stata 11.0 e applicando un modello a effetti random. Come misura degli effetti del trattamento sono state calcolate le differenze medie (DM) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95%. Un valore negativo di DM era indicativo di un effetto soppressivo sull'accrescimento lineare degli ICS rispetto ai controlli. E' stata anche effettuata un'analisi, disegnata a priori, per esplorare i potenziali modificatori di effetto, come la molecola ICS, la dose giornaliera, il dispositivo di inalazione e l'età del bambino trattato.

RISULTATI PRINCIPALI Sono stati inclusi 25 trial coinvolgenti 8471 bambini (5128 ICS-trattati e 3343 controlli) con asma persistente da lieve a moderata. E' emerso l'utilizzo di 6 molecole (beclometasone dipropionato, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone propionato e mometasone fumarato) somministrate a dosi giornaliere basse o medie per un periodo di tre mesi fino a 4-6 anni. Rispetto al placebo o a farmaci non-steroidi, gli ICS hanno prodotto una riduzione statisticamente significativa della velocità di accrescimento lineare (14 trial con 5717 partecipanti; DM -0,48 cm/anno; IC 95% da -0,65 a -0,30; evidenza di qualità moderata) e un cambiamento rispetto al basale nell'altezza (15 trial con 3275 partecipanti; DM -0,61 cm/anno; da -0,83 a -0,38; evidenza di qualità moderata) durante un periodo di trattamento di un anno. L'analisi per sottogruppi ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i gruppi esposti alle 6 molecole nella riduzione media della velocità di accrescimento nel periodo considerato (Chi² 26,1; gradi di libertà 5; p<0,0001). L'analisi per sottogruppi non ha mostrato un effetto statisticamente significativo della dose giornaliera (bassa vs media), del dispositivo di inalazione o dell'età del soggetto sulla entità dell'effetto degli ICS. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella velocità di accrescimento lineare tra i partecipanti trattati con ICS e nei controlli durante il secondo anno di trattamento (cinque studi con 3174 partecipanti; DM -0,19 cm/anno; da -0,48 a 0,11; p=0,22). Uno studio con follow-up fino all'età adulta ha mostrato che i partecipanti in età prepuberale trattati con budesonide 400 mcg/die per una durata media di 4,3 anni avevano una riduzione media di 1,20 centimetri (da -1,90 a -0,50) nell'altezza da adulto, rispetto a quelli trattati con placebo.

CONCLUSIONI DEGLI AUTORI L'uso regolare di ICS a dosi giornaliere basse o medie è associato con una riduzione media di 0,48 centimetri/anno nella velocità di accrescimento lineare e con una variazione dell'altezza di 0,61 cm rispetto al basale, durante un periodo di trattamento di un anno nei bambini con asma persistente da lieve a moderata. La dimensione dell'effetto dei ICS sulla velocità di accrescimento lineare sembra essere associata più con la molecola ICS che con il dispositivo di inalazione o la dose. La soppressione dell'accrescimento lineare ICS-indotto sembra essere massima durante il primo anno di terapia e meno pronunciata negli anni successivi di trattamento.

Corticosteroidi topici

Efficacia	Farmaco
++++	Clobetasolo propionato 0.05% (Clobesol®) Alcinonide 0.1% (Halciderm®)
+++	Fluocinolone acetone 0.025% (Localin®, Ultraderm®) Fluocinonide 0.05% (Topsyn®) Betametasone valerato 0.1% (Ecoval®...)
++	Idrocortisone butirrato 0.1% (Locoidon®) Desametasone valerato 0.1% (Dermadex®) Triamcinolone acetone 0.1% (Assocort® +....)
+	Idrocortisone 0.5% (Foille Insetti®, Lanacort®, Lenirit®....)

Corticosteroidi topici

- Circa l' 1% del farmaco applicato viene assorbito
- Nel bambino non si dovrebbero superare i 10 g/settimana di glucocorticoidi ad elevata potenza
- Effetti collaterali:
 - Locali: atrofia cutanea, teleangectasie, porpora
 - Sistemici