

Fenotipi dell'**asma:**

un intrigante intervento "selettivo"
con **montelukast**



Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l.
Questa pubblicazione riflette i punti di vista
e le esperienze degli autori e non necessariamente
quelli della MSD Italia S.r.l.
Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo
con il riassunto delle caratteristiche del prodotto
fornito dalla ditta.

Marcello Cottini e Carlo Lombardi
Asthma Research and Practice (2016) 2:11 DOI 10.1186/s40733-016-0026-6
Traduzione e aggiornamento a cura del Dott. Marcello Cottini

Fenotipi dell'asma: un intrigante intervento "selettivo" con montelukast

Marcello Cottini ^{1*} e Carlo Lombardi ²

Abstract

L'asma è una malattia eterogenea, in genere caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e da un decorso tipicamente variabile, in quanto associato a meccanismi fisiopatologici che possono differire da soggetto a soggetto. I pazienti affetti da asma possono quindi mostrare differenti fenotipi, termine utilizzato per definire le caratteristiche visibili di un organismo, risultanti dall'interazione tra il suo corredo genetico e l'ambiente. Negli ultimi anni, l'eterogeneità dell'asma ha ricevuto una grande attenzione, nel tentativo di "personalizzare" la terapia in base ai differenti fenotipi clinici e biologici della malattia. Specifici fenotipi asmatici possono infatti richiedere una strategia di trattamento mirata, talora diversa da quella raccomandata dalle attuali linee guida e, per questo motivo, appare ideale un approccio personalizzato alla terapia farmacologica. Il riconoscimento del ruolo cruciale dei cisteinil leucotrieni nell'immunopatogenesi dell'asma ha portato allo sviluppo di antagonisti recettoriali selettivi. Scopo del presente articolo è quello di analizzare gli studi che hanno valutato, soprattutto in specifici fenotipi asmatici, un intervento terapeutico "selettivo" con montelukast, l'antagonista recettoriale dei leucotrieni più utilizzato nella pratica clinica.

Parole chiave: asma, fenotipi asmatici, leucotrieni, montelukast, terapia dell'asma, controllo dell'asma

Premessa

L'asma è una delle più comuni patologie croniche al mondo e la più frequente malattia non trasmissibile in età pediatrica [1]; secondo il Global Burden of Disease Study [2], più di 300 milioni di persone al mondo soffrono di asma. Solo in Europa, l'asma interessa 30 milioni di persone [3], associandosi a un significativo peso socioeconomico [4]. Benché sia da tempo nota l'eterogeneità delle manifestazioni asmatiche [5], solo negli ultimi anni si è iniziato a considerare l'asma non come un'unica malattia, ma piuttosto come un insieme di molteplici fenotipi, ciascuno definito da una peculiare interazione tra fattori genetici e fattori ambientali [6]. In base allo studio seminale di Sally Wenzel [7], le categorizzazioni fenotipiche si basano in genere su criteri clinici, sui fattori scatenanti o sulle caratteristiche della componente infiammatoria. L'eterogeneità

dell'asma può però essere evidenziata anche mediante tecniche di analisi multivariata (*cluster analysis*), fenotipizzazioni "molecolari", presenza di specifici biomarcatori (nell'espettorato indotto, nell'aria esalata e nel sangue) e di differenti risposte alle terapie, mirate e non. I fenotipi asmatici possono essere ulteriormente suddivisi in sottotipi o "endotipi", definiti da un distinto meccanismo funzionale o fisiopatologico [8]. Una precisa definizione dei fenotipi asmatici appare sempre più importante, in quanto il riconoscimento di specifici fenotipi e/o endotipi può migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia e predire la risposta a un trattamento farmacologico, soprattutto in quei pazienti che rispondono in maniera non ottimale alle terapie convenzionali [9]. In particolare, i corticosteroidi inalatori (*inhaled corticosteroids*, ICS) vengono utilizzati quotidianamente, in mono-

*Corrispondenza: macottini@alice.it

¹Ambulatorio di Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Respiratorie, Via Borgo Palazzo 116, 24125 Bergamo, Italia
Un elenco completo delle affiliazioni degli autori è fornito in fondo all'articolo.

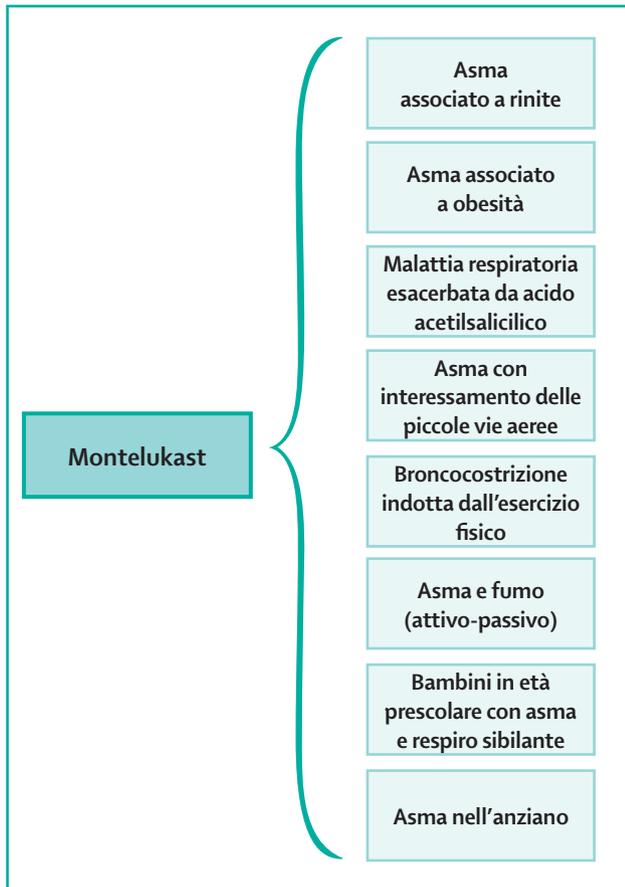


Figura 1. Possibili associazioni tra montelukast e fenotipi/endotipi asmatici in base agli studi clinici controllati e agli studi real-life.

terapia o come terapia aggiuntiva, da milioni di pazienti asmatici, ma circa un paziente su tre non trae particolare beneficio dal trattamento [10]. Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni (*leukotriene receptor antagonists*, LTRA), soprattutto in alcuni fenotipi asmatici [11]. Montelukast, per l'eccellente profilo di efficacia e di sicurezza, è da tempo l'antagonista recettoriale maggiormente utilizzato nella pratica clinica. Montelukast ha evidenziato una particolare efficacia nell'asma indotto dall'esercizio fisico e nell'asma associato a rinite allergica (RA). Altri fenotipi in cui la terapia con montelukast ha ottenuto significativi risultati includono l'asma nel paziente obeso, l'asma nel fumatore, l'asma indotto da acido acetilsalicilico, l'asma nell'anziano, lo *small airways phenotype* e il respiro sibilante in età prescolare [12] (Fig. 1). Nel presente articolo è stata effettuata un'analisi dei lavori (non solo studi clinici randomizzati e controllati, ma anche studi pragmatici e osservazionali, ideali per evidenziare, nella pratica clinica quotidiana, le differenti risposte ai farmaci dei vari fenotipi asmatici) che hanno valutato montelukast nella terapia dell'asma, soprattutto in alcuni specifici fenotipi.

Montelukast, antagonista recettoriale dei leucotrieni, nel trattamento dell'asma persistente

Negli ultimi decenni, il ruolo dei cisteinil leucotrieni (CysLT) nella patogenesi dell'asma è stato ampiamente studiato [13]. I CysLT vengono prodotti prevalentemente dalle cellule del sistema immunitario innato, soprattutto da basofili, eosinofili, mastociti e monociti/macrofagi [14]. L'interazione dei CysLT con i recettori di tipo 1 presenti sulle cellule del sistema immunitario determina contrazione della muscolatura liscia, aumento della responsività bronchiale, riduzione della clearance mucociliare, ipersecrezione di muco, aumento della permeabilità vascolare e, aspetto decisamente importante, può promuovere l'infiammazione Th2/eosinofila delle vie aeree [14].

L'effetto broncocostrittore dei CysLT nelle vie aeree dell'uomo è, sia in vivo sia in vitro, decisamente maggiore rispetto a quello di istamina e metacolina. Nell'asma persistente i CysLT svolgono un ruolo cruciale nel determinare il rimodellamento delle vie aeree, caratterizzato da aumento del volume delle cellule calciformi epiteliali, ipersecrezione di muco, aumento della vascolarizzazione, aumento della massa della muscolatura liscia bronchiale e del numero di miofibroblasti e infine da deposizione di collagene e conseguente fibrosi a carico dell'albero respiratorio [15]. Va segnalato che la sintesi di leucotrieni [16] e l'espressione dei loro recettori [17] non vengono inibite dai corticosteroidi, anche se somministrati per via sistemica. Il riconoscimento del ruolo dei CysLT nell'immunopatogenesi dell'asma ha portato allo sviluppo di antagonisti selettivi, e studi condotti in modelli murini di asma hanno dimostrato che gli LTRA sono in grado di inibire i processi di rimodellamento delle vie aeree, ivi compresi reclutamento di eosinofili nei polmoni, degranolazione eosinofila, rilascio di citochine Th2, iperplasia delle ghiandole mucipare, ipersecrezione di muco e iperplasia delle cellule del muscolo bronchiale liscio, e quindi di ridurre la deposizione di collagene e i processi di fibrosi a carico delle vie respiratorie [15]. Tra gli antagonisti recettoriali, montelukast ha mostrato il miglior profilo di efficacia e di sicurezza, diventando in breve tempo il composto più ampiamente studiato e utilizzato nella pratica clinica. Negli ultimi anni montelukast, sia in vivo sia in vitro, ha evidenziato anche caratteristiche antinfiammatorie apparentemente non correlate al convenzionale antagonismo recettoriale, il che suggerisce uno spettro di azione più ampio di quanto si pensasse in origine [18]. In base ai risultati di studi randomizzati controllati (*randomized controlled trials*, RCT) e di revisioni sistematiche della letteratura, montelukast, utilizzato in monoterapia o in aggiunta agli ICS, si è dimostrato in grado di ridurre l'utilizzo di terapia broncodilatatrice al bisogno, migliorare la funzione respiratoria e ridurre i sintomi e il rischio di riacutizzazioni, sia negli adulti sia nei bambini asmatici [19, 20]. Le linee guida raccomandano pertanto l'utilizzo degli LTRA nei pazienti con asma lieve e moderato persistente in alterna-

tiva o in aggiunta al gold standard terapeutico, gli ICS [21]. Le revisioni sistematiche di RCT che hanno messo a confronto, sia in adulti sia in bambini asmatici, LTRA e ICS a basso dosaggio hanno evidenziato una maggior efficacia di questi ultimi (anche se tale superiorità risulta soprattutto evidente nei pazienti con ostruzione moderata, e la risposta ai due farmaci mostra una rilevante variabilità individuale) [22], giustificando l'attuale indirizzo, definito dalle linee guida, di ICS e montelukast nella terapia di fondo [21]. Va però segnalato che, nonostante gli RCT costituiscano il fondamento della medicina basata sulle evidenze, una loro "generalizzazione" alla pratica clinica quotidiana risulta spesso opinabile. Infatti, in questi studi il reclutamento include per lo più pazienti ideali, che non presentano importanti comorbidità, non hanno stili di vita a rischio (vedi fumo!), non assumono terapie concomitanti e mostrano una buona tecnica inalatoria e un'aderenza elevata alle terapie, il che mette in discussione la rilevanza dei risultati di tali studi nella gestione dei pazienti trattati nella pratica clinica quotidiana [23]; a causa dei rigorosi criteri di inclusione applicati, gli RCT escludono infatti fino al 95% della popolazione di asmatici che ricevono le cure convenzionali [24]. Studi real-life (ad esempio studi clinici naturalistici o pragmatici e studi osservazionali), che includono una popolazione di pazienti decisamente più eterogenea, offrono l'opportunità di esplorare l'interazione tra comorbidità, fattori inerenti allo stile di vita (come il fumo attivo o passivo), caratteristiche dei pazienti e le differenti terapie [11]; ovviamente, gli studi real-life presentano alcune importanti limitazioni, derivanti principalmente dalla mancanza di randomizzazione (l'assenza di selezione dei pazienti rende impossibile evitare fattori "confondenti") e dalla necessità di applicare le indicazioni solo all'interno del contesto geografico locale. Gli RCT rimangono quindi il gold standard per valutare al meglio i risultati di una terapia, ma studi osservazionali e pragmatici possono integrarne i dati, fornendo indicazioni rilevanti per la pratica clinica quotidiana [25].

Diversi studi real-life segnalano una particolare efficacia di montelukast in specifici fenotipi asmatici [11]. In uno studio pragmatico condotto in centri di cure primarie, David Price e collaboratori hanno valutato pazienti asmatici di età compresa tra 12 e 80 anni con ridotta qualità di vita legata alla malattia o con un controllo inadeguato dell'asma [26]. L'endpoint primario era rappresentato dalla qualità di vita del paziente, misurata con un questionario (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire). Questo studio ha dimostrato che, dopo due mesi di terapia, gli LTRA risultano, nella vita reale, equivalenti agli ICS nello step 2 di trattamento secondo le linee guida GINA, ed equivalenti alla terapia aggiuntiva con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (*long acting β_2 agonists*, LABA) nello step 3. Recentemente, Ann Chen Wu e collaboratori hanno inoltre dimostrato che il rischio di accessi al pronto soccorso, di ospedalizzazioni e di utilizzo di corticosteroidi orali non

differiva tra i bambini che avevano iniziato un LTRA e quelli che avevano iniziato un ICS, nell'ambito di cinque piani sanitari e della popolazione di uno Stato aderente al programma Medicaid [27]. Per spiegare questi risultati, gli autori hanno sottolineato che l'uso di montelukast può associarsi a una miglior aderenza terapeutica, anche grazie alla via di somministrazione orale, generalmente più semplice e gradita dai pazienti. È noto che, nella pratica clinica quotidiana, l'aderenza alla terapia influenza in maniera significativa l'efficacia dei differenti regimi terapeutici. Negli RCT l'aderenza dei pazienti alle terapie appare decisamente maggiore rispetto a quella che si osserva nella vita reale [28], aspetto questo particolarmente evidente quando si valuta la terapia con ICS. Va ricordato che, come per tutti gli altri farmaci utilizzati nell'asma, anche le risposte dei pazienti alla terapia con montelukast risultano variabili, con alcuni pazienti che rispondono meglio a questo farmaco rispetto ad altre terapie [29]; evidenze crescenti suggeriscono che questa eterogeneità nella risposta terapeutica sia dovuta, almeno in parte, al profilo genetico del paziente [30]. L'attenzione rivolta all'eterogeneità dell'asma ha comportato lo studio di differenti biomarcatori e consentito l'inizio di una "medicina di precisione" (vedi *biomarker type-2* e utilizzo di agenti biologici anti-IL5, IL4, IL13 ecc.) [31]. Al momento non disponiamo però di biomarcatori specifici in grado di predire con certezza una buona risposta a montelukast, il che spiega l'importanza di utilizzare le caratteristiche cliniche e fenotipiche dei pazienti per identificare i responder e la necessità di un tentativo terapeutico nei singoli pazienti [32].

■ Montelukast: quale ruolo nell'eterogeneità dell'asma?

L'identificazione dei fenotipi asmatici che rispondono agli LTRA risulta assai rilevante ai fini della gestione dell'asma, poiché (come per ICS e LABA) la risposta a questi farmaci è variabile [32].

■ Asma e rinite

La concomitante presenza di asma e rinite è molto frequente e assai ben documentata [33], ed evidenze sempre più numerose depongono a sfavore di un'associazione meramente casuale, suggerendo al contrario l'esistenza di uno stretto legame tra patologia delle alte e delle basse vie aeree e la possibilità che asma e rinite rappresentino due facce di una malattia "sistemica" [34]. I pazienti con rinite presentano un rischio aumentato di sviluppare asma [35] e la RA scarsamente controllata può associarsi a un peggioramento del controllo dell'asma nel tempo [36]. In particolare, la RA è una caratteristica clinica molto importante all'interno dell'endotipo "asma allergico" [37]. Evidenze crescenti suggeriscono che i leucotrieni svolgono un ruolo assai rilevante nella patogenesi della RA [38]. Una revisione sistematica/metanalisi di 11 RCT riguardanti pazienti con RA stagionale ha dimostrato che gli LTRA risultano

efficaci quanto gli antistaminici (ma meno efficaci dei corticosteroidi nasali) nel migliorare i sintomi e la qualità di vita [39]. Nayak e collaboratori hanno condotto un'ulteriore revisione sistematica di studi sull'uso di montelukast nel trattamento della RA stagionale e perenne, in pazienti con e senza asma. Nei pazienti con RA e asma il trattamento con montelukast ha prodotto miglioramenti significativi di entrambe le malattie rispetto al placebo, consentendo di ridurre l'utilizzo di farmaci antiasmatici [40]. Lo studio Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT), eseguito in pazienti asmatici con concomitante RA, ha valutato la risposta a budesonide più montelukast rispetto al dosaggio doppio di budesonide. Nel sottogruppo di pazienti asmatici con RA l'approccio terapeutico "combinato" con montelukast e budesonide si è dimostrato significativamente più efficace nel ridurre l'ostruzione delle vie aeree e nel migliorare il controllo dell'asma, rispetto all'utilizzo di una dose doppia di budesonide [41].

A dispetto della robusta evidenza di un link tra rinite e asma, i pazienti con rinite vengono spesso esclusi dagli RCT che valutano le terapie antiasmatiche [42]. Al contrario, diversi studi osservazionali, condotti in un setting real-life, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di montelukast in pazienti affetti da asma e RA. In uno studio della durata di 12 mesi, Virchow e collaboratori hanno arruolato 1681 pazienti con asma lieve-moderato non adeguatamente controllato dalla terapia con ICS o ICS + LABA. I pazienti hanno ricevuto montelukast 10 mg/die come terapia aggiuntiva e sono stati poi rivalutati ai mesi 3, 6, 9 e 12. L'endpoint primario era rappresentato dal punteggio del Test per il Controllo dell'Asma (Asthma Control Test, ACT); nel corso dei 12 mesi dello studio l'aggiunta di montelukast ha consentito un miglioramento dello score ACT nella globalità dei pazienti, con risultati però particolarmente significativi negli asmatici affetti anche da RA. Secondo gli autori la concomitante presenza negli asmatici di RA rappresenta un "potente" fattore predittivo di buona risposta all'aggiunta di montelukast [43]. Recentemente, Ann Chen Wu e collaboratori hanno dimostrato, in una popolazione iscritta a cinque piani sanitari e in quella di uno Stato aderente a Medicaid, che i bambini con asma e RA trattati con LTRA (per lo più montelukast) avevano minori probabilità di sottoporsi a visite in pronto soccorso (hazard ratio 0,44) rispetto ai bambini trattati con ICS [27]. In conclusione, i risultati di numerosi studi real-life indicano che un approccio terapeutico con montelukast, avente come bersaglio la comune infiammazione delle vie aeree, risulta particolarmente efficace nell'ampia popolazione di pazienti asmatici (dal 50 all'80%) che soffrono anche di RA. Le principali linee guida ricordano che asma e RA sono condizioni correlate nell'ambito di una *united airways disease* e raccomandano di ricercare nei pazienti asmatici l'eventuale presenza di RA e viceversa, suggerendo infine un approccio terapeutico combinato [33]. Anche

in età pediatrica, documenti di esperti internazionali hanno concluso che montelukast può rivelarsi particolarmente utile nei bambini asmatici affetti da concomitante rinite [44, 45].

■ Broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico

Secondo le linee guida per il trattamento dell'asma [21], la presenza di limitazioni dell'attività fisica a causa di sintomi correlati allo sforzo rappresenta un importante fattore di rischio per scarso/assente controllo della malattia. La broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (*exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) è un fenomeno infiammatorio associato al rilascio di mediatori come istamina, prostaglandine e, soprattutto, CysLT (C4, D4, E4) [46]. A partire dalla metà degli anni Novanta, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di montelukast in adulti e bambini con EIB [47-49]. L'effetto di una singola dose di montelukast nei pazienti con asma lieve con EIB è stato valutato nell'ambito di uno studio randomizzato crossover in doppio cieco [50]: la dose singola ha fornito una protezione significativa nei confronti della EIB già 2 ore dopo la somministrazione, con un beneficio persistente sino a 24 ore. Diversi RCT hanno specificamente valutato l'efficacia di montelukast nella prevenzione della EIB in età pediatrica. Nell'ambito di uno studio in doppio cieco controllato con placebo montelukast ha assicurato una significativa protezione dalla prima all'ottava ora dopo la somministrazione, sin dal primo giorno di trattamento. Tuttavia nelle risposte al farmaco è risultata evidente una marcata variabilità individuale, in quanto alcuni soggetti non sono risultati protetti [51]. Anche De Benedictis e collaboratori hanno valutato l'utilizzo di montelukast nei bambini con EIB, in uno studio della durata di 4 settimane; montelukast ha fornito una protezione significativamente maggiore, rispetto al placebo, senza comparsa di tolleranza [52]. Questo aspetto appare particolarmente rilevante per il bambino, che tende a essere attivo a intervalli frequenti e irregolari nell'arco della giornata e che, pertanto, può trarre maggior beneficio da una protezione farmacologica che copra le 24 ore. Solo pochi studi hanno confrontato il trattamento regolare con montelukast rispetto a quello con ICS nella EIB. Stelmach e collaboratori, in bambini di età compresa tra 6 e 18 anni con EIB, hanno valutato gli effetti di: a) ICS (budesonide) in monoterapia; b) budesonide più formoterolo; c) budesonide più montelukast; d) montelukast in monoterapia; e) placebo, riscontrando un maggior livello di protezione nei due gruppi trattati con montelukast [53].

In uno studio crossover, condotto su un piccolo gruppo di 20 pazienti per confrontare la capacità di montelukast e di budesonide di proteggere i pazienti dall'EIB, entrambi i farmaci hanno ridotto significativamente il calo del volume espiratorio massimo nel 1° secondo (*forced expiratory volume in the 1st second*, FEV1) dopo l'esercizio fisico rispetto alla condizione basale ($p = 0,0001$).

Nel complesso, budesonide ha offerto una protezione migliore rispetto a montelukast ($p = 0,01$); tuttavia, è stata osservata una notevole variabilità individuale nelle risposte a entrambi i farmaci [54]. I β -2 agonisti a breve durata d'azione (*short acting β -2 agonists*, SABA), assunti prima dell'esercizio fisico, forniscono una protezione significativa nei confronti dell'EIB nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, quando questi farmaci vengono assunti frequentemente, compaiono inevitabilmente aspetti negativi, quali peggior controllo dell'EIB, maggior severità del broncospasmo e rallentato recupero della funzione respiratoria post-esercizio fisico. Il frequente utilizzo di SABA causa infatti desensibilizzazione dei recettori β -2 adrenergici, con conseguente riduzione del numero di recettori e aumento del rilascio di mediatori. Poiché nella patogenesi dell'EIB i mastociti sono interessati in misura maggiore rispetto al muscolo liscio, la durata dell'effetto protettivo dei SABA sull'EIB risulta più breve rispetto all'effetto broncodilatatore [55]. Per quanto riguarda i LABA, diversi studi hanno dimostrato un effetto protettivo di 10-12 ore nei confronti dell'EIB, ma con l'uso regolare la tolleranza è un fenomeno che si evidenzia assai frequentemente, con conseguente riduzione della durata della protezione [56, 57].

Diversi RCT hanno confrontato la protezione verso l'EIB, sia a breve sia a lungo termine, offerta dai LABA e da montelukast. Fogel e collaboratori, in bambini di età compresa tra 6 e 14 anni con asma persistente ed EIB, hanno valutato l'effetto di montelukast o salmeterolo, somministrati in aggiunta a fluticasone, nel ridurre la caduta del FEV1 dopo una prova da sforzo standardizzata e la risposta alla terapia broncodilatatrice con salbutamolo al bisogno post-esercizio fisico. Gli autori hanno dimostrato che montelukast, rispetto a salmeterolo, riduce significativamente il calo del FEV1 indotto da esercizio fisico e il tempo medio di recupero. La risposta a salbutamolo, assunto al bisogno dopo la prova da sforzo, è risultata inoltre di entità significativamente maggiore nel gruppo montelukast [58]. Nell'ambito di uno studio in doppio cieco controllato con placebo, condotto presso 16 centri negli Stati Uniti su pazienti con asma da sforzo non controllato da fluticasone a basse dosi per via inalatoria, l'aggiunta di montelukast ha comportato una protezione significativamente maggiore rispetto a quella di salmeterolo ($p < 0,001$). Gli autori hanno ipotizzato che la ridotta efficacia dei LABA sia stata determinata dalla cronica stimolazione dei recettori β -2 adrenergici da parte di salmeterolo, con induzione di tachifilassi (riduzione del numero di recettori su mastociti e muscolo liscio delle vie aeree) e perdita di protezione [59]. In una rassegna sistematica di RCT nei bambini, gli autori hanno concluso che, nei pazienti asmatici con importante EIB, gli LTRA determinano un'attenuazione persistente del broncospasmo indotto da esercizio fisico, potenziando, a differenza dei LABA, l'effetto preventivo dei SABA (questi ultimi,

ovviamente, utilizzati prima dell'esercizio fisico) [60]. È importante ricordare che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo e, quindi, a prescindere dal trattamento selezionato, l'asmatico con EIB deve essere rivalutato a distanza di 2-4 settimane [61].

■ Fumo attivo

Gli studi disponibili evidenziano negli asmatici una percentuale di fumatori simile a quella registrata nella popolazione generale (dal 20 al 35%). In Europa si stima che circa il 50% degli asmatici adulti sia, o sia stato, un fumatore, e che circa un terzo degli adolescenti asmatici fumi. Negli asmatici fumatori è stato ripetutamente evidenziato un aumento della morbilità e della mortalità rispetto ai pazienti non fumatori [62]. Nel paziente asmatico il fumo di sigaretta si associa al peggioramento dei sintomi e a un controllo più scadente della malattia [63]. Le linee guida attuali per il trattamento dell'asma non forniscono raccomandazioni specifiche per la gestione del paziente asmatico fumatore [64], e gli ICS sono considerati il gold standard terapeutico, indipendentemente dalla storia di fumo; tuttavia, le linee guida si basano su evidenze derivate da studi clinici randomizzati che in genere escludono i pazienti fumatori, senza contare che gli stretti criteri di inclusione degli RCT risultano spesso nell'esclusione non solo dei fumatori attivi, ma anche dei pazienti ex-fumatori con storia di 10 o più pack-years [64]. Decine di studi hanno dimostrato che nell'asma (come nella BPCO!) il fumo attivo determina una significativa riduzione della risposta ai corticosteroidi, inalatori e sistemici [65]. In questo fenotipo, l'uso di montelukast costituisce un'opzione terapeutica potenzialmente assai utile. Diversi studi hanno infatti evidenziato che il fumo di sigaretta può stimolare la produzione di CysLT, verosimilmente attraverso l'induzione della COX-1, e ciò può contribuire a un peggioramento dell'asma [66]. Montelukast può pertanto rappresentare un'efficace opzione per gli asmatici che fumano, soprattutto nei casi in cui la risposta al trattamento con i corticosteroidi risulti ridotta. Nell'ambito di uno studio multicentrico in doppio cieco double-dummy, controllato con placebo, Lazarus e collaboratori hanno osservato negli asmatici fumatori una ridotta risposta agli ICS, confermando la minor "sensibilità" agli ICS a basso dosaggio in questo fenotipo di pazienti; per contro, montelukast ha determinato nei fumatori un aumento statisticamente significativo del picco di flusso mattutino e una riduzione della variabilità dello stesso parametro [67]. Più recentemente, in un RCT condotto in soggetti asmatici fumatori, Price e collaboratori [68] hanno confrontato montelukast 10 mg/die, fluticasone propionato 250 mg bid e placebo. Rispetto al placebo, sia montelukast sia fluticasone hanno aumentato significativamente il controllo dell'asma. La differenza tra montelukast e fluticasone non è risultata statisticamente significativa, il che contrasta con i risultati degli studi nei non fumatori, che in genere evidenziano una superio-

rità degli ICS rispetto a montelukast nella maggior parte (circa 3/4) dei pazienti. La storia di tabagismo e gli anni di esposizione al fumo giocano un ruolo importante nella risposta alla terapia: infatti nello studio di Price i pazienti con storia di abitudine al fumo ≤ 11 pack-years tendevano a mostrare un beneficio maggiore con fluticasone, mentre i pazienti con >11 pack-years mostravano un beneficio maggiore con montelukast.

■ Fumo passivo

Molti pazienti asmatici (soprattutto bambini!) sono esposti al fumo di sigaretta, e il fumo passivo rappresenta una nota causa di resistenza ai corticosteroidi [69]. Nel bambino asmatico l'esposizione al fumo di tabacco (indicata da un aumento dei livelli di cotinina) si associa a un significativo aumento dei livelli di leucotriene E4 urinario (LTE4) [70]. Rabinovitch e collaboratori hanno seguito 27 bambini in età scolare per un periodo di 5 mesi mediante misurazione dei livelli di LTE4, di cotinina e della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), monitorando l'uso al bisogno di salbutamolo. Dopo una fase iniziale di run-in, i bambini sono stati randomizzati a ricevere montelukast una volta/die o placebo, senza variazione dei restanti farmaci assunti per l'asma. Gli autori hanno dimostrato una particolare efficacia di montelukast nei bambini esposti al fumo di tabacco, e ciò suggerisce che la sintesi dei CysLT svolga un ruolo importante nella nota relazione tra esposizione al fumo passivo e peggioramento dell'asma [71]. In questo studio, l'aumento dei livelli urinari di LTE4 risultava l'unico fattore in grado di identificare i bambini ad alto rischio di riacutizzazioni asmatiche.

■ Obesità

Da diversi anni è noto che l'obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di asma. Gli asmatici obesi sono inoltre caratterizzati da un peggior controllo dell'asma, da una peggior qualità di vita asma-correlata e da un maggior utilizzo di risorse sanitarie [72]. Studi condotti in adulti e bambini segnalano che gli asmatici obesi rispondono in misura minore agli ICS [73, 74] e che l'obesità si associa anche a una ridotta risposta ai broncodilatatori [75]. L'obesità è caratterizzata da un aumento dell'espressione della 5-lipossigenasi (5-LO) e della sua proteina attivante, e le principali molecole deputate alla sintesi dei leucotrieni risultano sovra-esprese nel tessuto adiposo del soggetto obeso, con conseguente aumento dei livelli di CysLT in questa sede [76]. Anche nelle vie respiratorie di pazienti asmatici obesi è stata osservata un'augmentata presenza di leucotrieni [77]. Nell'ambito di una revisione sistematica di quattro studi randomizzati, che hanno incluso oltre 3000 adulti con asma moderato-grave, Peters-Golden e collaboratori hanno evidenziato che, nei pazienti magri, beclometasone determina un miglior controllo dell'asma rispetto a montelukast ($p < 0,001$); tuttavia, l'effetto benefico degli ICS rispetto a montelukast si riduce

con l'aumentare dell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e i pazienti obesi con asma presentano una risposta complessivamente migliore a montelukast rispetto agli ICS [78]. Uno studio più recente (peraltro su pazienti anche con asma moderato) ha confrontato, in soggetti sovrappeso e obesi, la terapia con ICS rispetto a quella con montelukast, riscontrando, indipendentemente dal BMI, una maggior efficacia degli ICS [79].

■ Malattia respiratoria esacerbata da acido acetilsalicilico

La malattia respiratoria esacerbata da acido acetilsalicilico (*aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD) è un fenotipo asmatico a tipica insorgenza in età adulta, spesso associato a rino-sinusite cronica iperplastica con poliposi nasale e a forme più gravi di asma [80-82]; i pazienti affetti vanno invariabilmente incontro ad attacchi d'asma, spesso assai severi, dopo assunzione di acido acetilsalicilico e di altri inibitori non selettivi della COX-1 [80]. La prevalenza di AERD negli adulti asmatici si attesta intorno al 10-25% [81]. La AERD è caratterizzata da aumentata espressione di 5-LO e di leucotriene C4 sintetasi, condizionante elevati livelli basali di CysLT, che aumentano considerevolmente dopo assunzione di acido acetilsalicilico/FANS [80]. La AERD è caratterizzata inoltre da un'aumentata espressione dei recettori per i CysLT. Rispetto ai soggetti asmatici che tollerano l'acido acetilsalicilico, i pazienti con AERD mostrano livelli basali elevati di CysLT nella saliva, nell'espettorato, nel sangue e nelle urine [80]. I pazienti con questo fenotipo di asma mostrano frequentemente una ridotta risposta agli ICS. Dahlen e collaboratori hanno valutato l'aggiunta di montelukast in un gruppo di 80 pazienti con AERD, in terapia con dosi moderate-alte di glucocorticoidi [83]. I pazienti trattati con montelukast hanno mostrato un'evidente riduzione dell'utilizzo di SABA al bisogno e del numero di riacutizzazioni, oltre a un significativo miglioramento del controllo dell'asma, della qualità di vita e della funzionalità respiratoria rispetto al gruppo placebo. Mastalerz e collaboratori hanno confrontato la risposta clinica a montelukast in soggetti con AERD rispetto a pazienti che tollerano l'acido acetilsalicilico. Dopo tre settimane di terapia con montelukast 10 mg/die, entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo, di entità sovrapponibile, del controllo dell'asma, della funzione respiratoria e della qualità della vita, rispetto al placebo [84]. Una recente indagine ha analizzato la qualità di vita in pazienti con AERD e ha raccolto le percezioni dei pazienti in merito all'efficacia delle differenti opzioni terapeutiche [85]. In complesso, i pazienti con AERD non sembrano essere soddisfatti dalle terapie attuali, come dimostrato dalla segnalazione di sintomi persistenti, dalla peggior qualità di vita e dalla frequente ricerca di terapie alternative. Tra tutti i trattamenti proposti, la desensibilizzazione con acido acetilsalicilico è stata indicata come l'opzione più efficace, seguita dall'uso di un LTRA e da

una combinazione di farmaci; in questa indagine metà dei soggetti ha giudicato positivamente l'uso di montelukast. La frequente presenza di sintomi naso-sinusali, spesso severi, contribuisce in maniera significativa alla scarsa qualità di vita dei pazienti con AERD. In uno studio italiano, Micheletto e collaboratori [86] hanno valutato 36 soggetti non fumatori con AERD tramite test di provocazione nasale con lisina-acido acetilsalicilico, prima e dopo 4 settimane di trattamento con montelukast 10 mg o placebo: nei soggetti con AERD montelukast, ma non il placebo, ha migliorato sensibilmente la funzionalità nasale (misurata con rinomanometria acustica) e i sintomi nasali *post challenge*. In conclusione, i risultati di questi studi, unitamente al ruolo cruciale dei CysLT nella patogenesi della malattia, suggeriscono che il trattamento con montelukast, somministrato per lo più come terapia aggiuntiva agli ICS o alla terapia di combinazione ICS/LABA, può contribuire a migliorare il controllo dell'asma e dei sintomi nasali nel paziente con AERD.

■ Asma nel paziente anziano

Diversi studi epidemiologici segnalano che l'asma è molto frequente nella popolazione anziana, con una prevalenza che oscilla tra il 4,5% e il 12,7% [87]. Rispetto ai bambini o ai giovani adulti, gli asmatici di età avanzata presentano maggior mortalità, morbilità e più elevati costi sanitari. In uno studio condotto da Tsai e collaboratori [88], i soggetti asmatici di età superiore a 65 anni hanno mostrato una mortalità globale quattro volte superiore rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni. Nelle linee guida, l'approccio terapeutico per il paziente anziano non si discosta da quello standard, ma tale raccomandazione deriva da un'estrapolazione di quanto è stato evidenziato nei soggetti più giovani [89]; in effetti pochi lavori hanno valutato l'efficacia delle terapie convenzionali nei pazienti di età avanzata. Recentemente, nell'ambito di uno studio randomizzato in aperto, Ye e collaboratori hanno confrontato l'efficacia di montelukast in aggiunta a budesonide a basse dosi per via inalatoria (MON-BUD 400), rispetto all'aumento della dose di ICS (BUD 800), sul controllo dell'asma in soggetti asmatici anziani. Il trattamento di 12 settimane con MON-BUD 400 ha mostrato un'efficacia comparabile a BUD 800 in termini di controllo dell'asma, ma ha consentito una riduzione della frequenza di riacutizzazioni asmatiche richiedenti corticosteroidi orali e della frequenza di episodi flogistici alle alte vie respiratorie [90]. Bozek e collaboratori [91] hanno valutato 512 pazienti over 65 con asma grave in uno studio durato 24 mesi: nei primi 12 mesi i pazienti hanno utilizzato ICS + LABA, mentre negli ultimi 12 mesi due terzi dei pazienti hanno ricevuto montelukast orale come terapia aggiuntiva, con il rimanente terzo che è stato utilizzato come gruppo di controllo. Durante il primo anno di trattamento con ICS + LABA è stato osservato un aumento della percentuale di giorni senza asma, come pure

una riduzione della percentuale di giorni con utilizzo di SABA. Queste differenze sono risultate di entità significativamente maggiore quando è stato aggiunto alla terapia montelukast (rispettivamente 78,4% e 39,5%). Miglioramenti analoghi non sono stati invece osservati nel gruppo di controllo. Montelukast, oltre a consentire un miglior controllo dell'asma, può aumentare, tramite la via di somministrazione più semplice, l'aderenza del paziente alle terapie, che negli anziani è spesso ridotta [92], anche per la necessità di utilizzare più farmaci; con discreta frequenza si associano anche una ridotta disponibilità di caregiver ed una possibile compromissione cognitiva [93]. I pazienti anziani tendono inoltre ad avere una tecnica inalatoria spesso non adeguata. In particolare, nei pazienti over 65 l'uso non corretto della terapia inalatoria risulta evidente sia con gli inalatori predosati pressurizzati sia con gli inalatori a polvere secca, con significative ricadute negative sul controllo dell'asma [94]. Montelukast presenta un buon profilo di sicurezza negli anziani asmatici, anche se sono stati descritti casi di epatite acuta e di sindrome di Churg-Strauss; resta da confermare se questi eventi siano associati all'età [95]. Nel complesso, i dati della letteratura supportano la sicurezza e l'efficacia di montelukast nel trattamento dell'asma in età avanzata, in aggiunta alla terapia inalatoria o in alternativa agli ICS e/o ai LABA, soprattutto quando questi farmaci siano controindicati nella popolazione anziana.

■ Fenotipi con interessamento delle piccole vie aeree

Molti studi real-life hanno evidenziato che una significativa proporzione dei pazienti asmatici, nonostante una terapia di fondo apparentemente adeguata, non raggiunge un soddisfacente controllo della malattia, e in questo la ridotta aderenza dei pazienti verso la terapia prescritta, il non corretto utilizzo dei device e un non ottimale controllo delle comorbilità giocano un ruolo essenziale [96]. Negli ultimi anni è stata attribuita particolare importanza anche all'esistenza di uno *small airways phenotype* caratterizzato dalla persistenza di infiammazione e disfunzione delle piccole vie aeree nonostante la terapia. In effetti, le regioni più distali dell'apparato respiratorio non vengono raggiunte in maniera adeguata dalla maggior parte delle terapie inalatorie utilizzate nella pratica clinica [96]. Ciò può contribuire in maniera significativa a un peggior controllo dell'asma, associandosi ad aumento dei sintomi, iperreattività bronchiale e a un maggior numero di riacutizzazioni [97]. La periferia del polmone appare quindi un bersaglio ideale per qualsiasi strategia terapeutica efficace. Diversi studi hanno valutato la capacità, da parte di formulazioni per via inalatoria extra-fini e di terapie per via sistemica, di raggiungere le vie aeree distali, riducendo la disfunzione e l'infiammazione periferiche [96]. Montelukast, somministrato per via orale, ha dimostrato di poter raggiungere le piccole e le grandi vie aeree [98]. I re-

ettori per i leucotrieni vengono espressi in misura maggiore nei fibroblasti delle vie aeree periferiche rispetto a quelli delle vie aeree centrali [99], il che potrebbe spiegare l'evidente rimodellamento indotto dai CysLT nelle vie aeree periferiche e giustificare l'efficacia di montelukast sulla disfunzione/infiammazione delle piccole vie aeree. Mechiche e collaboratori hanno infatti evidenziato che i CysLT risultano circa 30 volte più potenti nei bronchi di piccolo calibro rispetto ai bronchi di grosso calibro, ribadendo che montelukast esercita una potente attività nelle piccole vie aeree [100]. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che montelukast è in grado di migliorare i parametri funzionali e infiammatori delle piccole vie aeree, riducendo la resistenza delle vie aeree periferiche [101], l'intrappolamento aereo [102] e i valori di ossido nitrico alveolare [103]. Le evidenze disponibili suggeriscono che il miglioramento della disfunzione e dell'infiammazione delle vie aeree distali dopo il trattamento con montelukast si associa a un miglior controllo dell'asma e a una migliore qualità di vita [104].

Bambini in età prescolare con asma e respiro sibilante

Per quanto riguarda i bambini in età prescolare con diagnosi di asma persistente, le principali linee guida identificano negli ICS la terapia di prima scelta per il controllo della malattia allo step 2, mentre montelukast viene raccomandato come principale opzione alternativa [21, 105]. L'uso quotidiano di montelukast ha dimostrato di poter ridurre in maniera significativa la frequenza dei sintomi asmatici, l'uso di salbutamolo al bisogno, l'uso di corticosteroidi orali e l'eosinofilia nel sangue periferico [106]. Szeffler e collaboratori, in uno studio della durata di 12 mesi, hanno confrontato budesonide in sospensione per via inalatoria (BIS) e montelukast in 202 bambini di età compresa tra 2 e 4 anni con asma lieve persistente. BIS e montelukast hanno fornito un controllo accettabile dell'asma, senza differenze significative tra i trattamenti nell'endpoint primario (tempo della prima riacutizzazione) [107]. In due gruppi di bambini in età prescolare con asma lieve persistente la terapia con montelukast ha determinato una significativa riduzione, rispetto al placebo, dell'iperresponsività bronchiale (*bronchial hyperresponsiveness*, BHR) misurata, rispettivamente, con test alla metacolina e inalazione di aria fredda e secca [108, 109]. Nel lavoro di Bisgaard e collaboratori [108] la broncoprotezione indotta da montelukast avveniva indipendentemente dalla concomitante assunzione di budesonide per via inalatoria. In un altro studio, sempre condotto su bambini in età prescolare con asma persistente e FeNO ≥ 10 ppb, otto settimane di terapia con montelukast hanno determinato una riduzione significativa dei sintomi e dei livelli di FeNO, nonché miglioramenti della BHR (test con adenosina) e della funzione respiratoria (misurata mediante la tecnica delle oscillazioni forzate) [110]. Infine, in uno studio

su 194 bambini (il 22% dei quali di età compresa tra 2 e 5 anni) montelukast, somministrato in aggiunta al trattamento abituale con ICS, ha ridotto del 53% il rischio di peggioramento dei sintomi asmatici e del 78% il numero di visite mediche non programmate, durante l'epidemia annuale di asma che si verifica nel mese di settembre [111]. In particolare, sono stati i maschi di età compresa tra 2 e 5 anni a mostrare il beneficio più significativo. Nel bambino in età prescolare, il respiro sibilante (*wheezing*), la tosse e la dispnea sono tra i più comuni sintomi osservabili nell'ambito della quotidiana pratica clinica. Circa il 50% dei bambini sviluppa infatti episodi di respiro sibilante durante i primi anni di vita, e un terzo dei bambini sotto i 5 anni di vita negli Stati Uniti e in Europa presenta diversi giorni con tosse, respiro sibilante o dispnea nel corso dei mesi invernali [112]. Benché circa due terzi di questi bambini non presentino più sintomi respiratori dopo l'età di 6 anni, la malattia ha un impatto considerevole sul bambino, sulla sua famiglia e sulla società (costi diretti e indiretti), a causa della prevalenza elevata e del difficile controllo dei sintomi con le terapie convenzionali [113]. Mentre il respiro sibilante transitorio che si manifesta nei primi anni di vita costituisce una condizione in genere benigna, nella maggior parte dei casi priva di sequele respiratorie persistenti dopo l'adolescenza, i fenotipi di respiro sibilante con esordio in età intermedia e/o persistenti dopo i 3 anni di vita sono associati a una ridotta crescita del FEV1 durante l'adolescenza e, non infrequentemente, a una limitazione irreversibile del flusso aereo nella maggiore età [114]. Nel bambino con respiro sibilante le infezioni virali determinano fino all'85% delle riacutizzazioni e dei sintomi giornalieri [115]. Il tipico quadro clinico che si osserva nel neonato e nel bambino in età prescolare è caratterizzato da riacutizzazioni, brevi ma ricorrenti, di tosse e respiro sibilante, scatenate per lo più da infezioni virali e separate da lunghi intervalli liberi da sintomi [116]. Le evidenze disponibili indicano che i leucotrieni svolgono un ruolo importante nel broncospasmo indotto da virus, potendo essere rilevati sino a 28 giorni dopo l'insorgenza di una malattia respiratoria di origine virale, il che suggerisce l'importanza di un trattamento a lungo termine [117]. Da alcuni anni, allo scopo di supportare meglio le decisioni terapeutiche, si raccomanda una "fenotipizzazione" del respiro sibilante basata in genere sull'andamento della sintomatologia nel tempo (pattern episodico o persistente) e sui fattori scatenanti [116, 118]. Un documento prodotto dalla Task Force della European Respiratory Society (ERS) [119] ha raccomandato di distinguere due distinti fenotipi, basati sulle caratteristiche temporali degli episodi di respiro sibilante: wheezing virale episodico (*episodic viral wheezing*, EVW), che si verifica in distinti periodi di tempo, spesso associato all'evidenza clinica di un raffreddore di origine virale, con tipica assenza di sintomi in fase intercritica, e *multi-trigger wheezing* (MTW), caratterizzato dalla presenza di fattori scatenanti non solo virali (allergeni, inquinanti ambienta-

li indoor e outdoor, sforzo fisico) e di sintomi anche tra un episodio e l'altro. Il documento ricorda che questi due fenotipi non sono stabili e che, nel tempo, si può assistere a un passaggio da uno all'altro. Le terapie di fondo con ICS a basse dosi e con montelukast si sono dimostrate entrambe efficaci nel trattamento del respiro sibilante episodico in età prescolare, e la terapia intermittente con ICS ad alte dosi ha mostrato un'efficacia comparabile alla terapia giornaliera con ICS a basse dosi nei bambini ad alto rischio (va però segnalato un potenziale rischio di effetti collaterali, ad esempio ridotta crescita staturale) [120]. In particolare, i bambini in età prescolare ad alto rischio di asma (familiarità, atopia, eosinofili ematici elevati) con storia di EVW ottengono una riduzione del numero di riacutizzazioni quando iniziano una terapia quotidiana con ICS a basso dosaggio [112, 120, 121]. Nel 2014 un gruppo internazionale di esperti ha rivalutato le raccomandazioni formulate nel 2008 [122]; vi è sempre accordo sull'utilizzo degli ICS come terapia di mantenimento di prima scelta per i pazienti con MTW (con montelukast come opzione alternativa), mentre nell'EVW, caratterizzato da attacchi severi o frequenti, possono essere prescritti sia ICS sia montelukast. Recentemente, una revisione sistematica Cochrane [123], che ha però incluso soprattutto pazienti in terapia intermittente, ha concluso che nei bambini in età prescolare con EVW non vi sono evidenze dell'efficacia di un trattamento di mantenimento o intermittente con LTRA, in termini sia di riacutizzazioni post-infettive sia di altri outcome secondari. Tuttavia, gli stessi autori ricordano che il fenotipo EVW non costituisce un gruppo omogeneo e che alcuni sottogruppi, caratterizzati da peculiari meccanismi fisiopatologici e da un particolare corredo genetico, possono rispondere bene a montelukast. In un lavoro recente di Nwokoro e collaboratori [124] la terapia intermittente (iniziata cioè al primo cenno di rinite, tosse o wheezing) con montelukast non ha dimostrato un chiaro beneficio nei bambini piccoli con respiro sibilante episodico. Tuttavia, il genotipo della regione promoter del gene 5/5 ALOX5 sembra nello studio identificare un sottogruppo in realtà responsivo a montelukast. La decisione di iniziare qualsiasi terapia per il controllo dell'asma nei bambini in età prescolare è influenzata soprattutto dalle caratteristiche fenotipiche, dalla frequenza e dalla severità dei sintomi [112]. I bambini in età prescolare con respiro sibilante "problematico" possono trarre giovamento dalla terapia di fondo con ICS (prima scelta) o con montelukast [112, 116]. Va però segnalato che, a dispetto della comprovata efficacia degli ICS a basse dosi, l'aderenza da parte dei genitori a questo approccio quotidiano appare, nella vita reale, in genere scarsa, probabilmente a causa della natura episodica della malattia e delle preoccupazioni relative ai possibili effetti collaterali degli ICS [112]. L'eccellente profilo di sicurezza di montelukast, unitamente alla possibilità di somministrazione orale che comporta una migliore compliance da parte dei bambini piccoli, costituiscono importanti punti

di forza per l'utilizzo di questa molecola nei bimbi in età prescolare. In conclusione, montelukast può rappresentare una valida alternativa terapeutica agli ICS nei bambini con EVW post-infettivo e nei piccoli pazienti con MTW che mostrano scarsa aderenza alla terapia con ICS o che presentano effetti avversi correlati alla terapia steroidea inalatoria a lungo termine [125].

■ Sicurezza

Montelukast è generalmente considerato un farmaco sicuro, raramente causa di reazioni avverse (*adverse drug reactions*, ADR). Negli RCT l'incidenza complessiva di ADR dovute a montelukast è sovrapponibile a quella del placebo, e il suo utilizzo come terapia aggiuntiva non sembra aumentare le ADR rispetto alla terapia a base di ICS e di ICS + LABA. Recentemente, una revisione sistematica ha confrontato l'efficacia e la sicurezza degli LTRA rispetto al placebo negli adulti e negli adolescenti [19]. La percentuale di pazienti con eventi avversi è risultata generalmente simile nei due gruppi. In tutti gli studi clinici presi in considerazione non sono stati riferiti eventi avversi severi. In cinque studi è stata esplicitamente segnalata l'assenza di eventi avversi importanti. Gli autori hanno concluso che l'incidenza di ADR e di sospensione della terapia, a causa di eventi avversi o peggioramento dell'asma, risulta sovrapponibile per LTRA e placebo, il che riflette il favorevole profilo di sicurezza e di tollerabilità di queste molecole. Una revisione di studi clinici in età pediatrica ha riassunto le informazioni sulla sicurezza e tollerabilità di montelukast, analizzando i dati relativi a 2751 bambini in età prescolare e scolare. Montelukast è stato ben tollerato e le più frequenti ADR segnalate per tutti i trattamenti (placebo, montelukast e farmaco attivo di controllo/cure abituali) sono state infezioni delle alte vie aeree, peggioramento dell'asma, faringite e febbre [126]. Le evidenze disponibili relative all'associazione tra uso di montelukast ed eventi neuropsichiatrici (EN) sono conflittuali. Recentemente, Ali e collaboratori hanno esaminato questa associazione in bambini con asma, e nel periodo compreso tra l'1 gennaio 1998 e il 31 dicembre 2009 sono stati identificati 1920 soggetti di età <18 anni con diagnosi primaria di asma. Non è stata osservata una chiara associazione dose-risposta (OR 1,01 per lo sviluppo di EN) [127]. Il possibile ruolo degli LTRA nella patogenesi della Sindrome di Churg-Strauss è ancora decisamente controverso [128, 129]. Appare comunque importante porre attenzione, particolarmente nei pazienti con asma severo, comorbilità rino-sinusale ed eosinofilia ematica, a segni e sintomi suggestivi per la presenza di una granulomatosi eosinofila con poliangite, soprattutto durante step-down dei corticosteroidi.

■ Conclusioni

Riassumendo, molti studi, sia real-life sia RCT, dimostrano che montelukast (il farmaco più ampiamente uti-

lizzato tra gli LTRA) risulta efficace su molti meccanismi biologici e fisiopatologici dell'asma. Montelukast, utilizzato in monoterapia o in aggiunta agli ICS, è in grado di ridurre l'uso di broncodilatatori al bisogno, migliorare la funzionalità respiratoria e ridurre i sintomi e il rischio di riacutizzazioni, sia negli adulti sia nei bambini con asma. La scarsa aderenza agli ICS è un'evenienza comune e contribuisce a un peggior controllo dell'asma e alla comparsa di riacutizzazioni gravi, con conseguente accelerato declino funzionale, comparsa di eventi avversi legati alle terapie e aumento delle visite in pronto soccorso e delle ospedalizzazioni. La via di somministrazione di montelukast, più "semplice" rispetto a quella inalatoria, può rappresentare una strategia efficace per migliorare l'aderenza alla terapia in molti pazienti asmatici. Numerosi studi, soprattutto nel setting della vita reale, evidenziano, in specifici fenotipi asmatici, una significativa risposta a montelukast; questo aspetto appare particolarmente evidente nell'asma da esercizio fisico e nella comorbilità asma/rinite allergica, ma montelukast risulta anche efficace nel respiro sibilante prescolare, nell'asma dell'anziano, nello *small airways phenotype* e in fenotipi asmatici in genere poco responsivi agli steroidi inalatori (asmatici obesi, fumatori, intolleranti all'acido acetilsalicilico). Il riconoscimento di questi fenotipi appare particolarmente importante, non essendo disponibili, nella pratica clinica quotidiana, biomarker e/o parametri di laboratorio in grado di predire con precisione una risposta positiva alla terapia con antileucotrieni. Infine, montelukast è considerato un farmaco dal buon profilo di sicurezza, il cui utilizzo si associa raramente alla comparsa di reazioni avverse.

Finanziamenti

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto alcun finanziamento per la realizzazione di questo manoscritto.

Contributi degli autori

Ogni autore si è assunto la responsabilità della raccolta e analisi dei dati e della stesura del manoscritto. Entrambi gli autori hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori hanno dichiarato l'assenza di conflitti di interesse.

Informazioni sugli autori

¹Ambulatorio di Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Respiratorie, Via Borgo Palazzo 116, 24125 Bergamo, Italia.

²Unità di Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Respiratorie, Fondazione Poliambulanza, Via Bissolati, 57, 25124 Brescia, Italia.

Bibliografia

- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C, ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;9:758–66.
- Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):p743–800.
- Lung Health in Europe—Facts and figures. Abbreviated version of the European Lung White Book. <http://www.erswhite-book.org>. Accessed 2016.
- Accordini S, Corsico A, Cerveri I, et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*. 2008;63:116–24.
- Rackemann FM. A clinical classification of asthma. *Am J Med Sci*. 1921;12:802–3.
- Borish L. Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:1–9.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804–13.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–19.
- Cottini M, Asero R. Asthma phenotypes today. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;2013:17–24.
- Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1245–46.
- Price D, Brusselle G, Roche N, Freeman D, Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe*. 2015;11(1):26–38.
- Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. *J Asthma*. 2014;51(1):1–17.
- Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Mechanisms of disease: leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1798–854.
- Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, Gravett CM, Anderson R, Feldman CJ. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *Immunol Res*. 2014;2014:608930.
- Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson Jr WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):S18–34.
- Gyllfors P, Dahlen SE, Kumlin M, Larsson K, Dahlén B. Bronchial responsiveness to leukotriene D4 is resistant to inhaled fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:78–83.
- Negri J, Early SB, Steinke JW, Borish L. Corticosteroids as inhibitors of cysteinyl leukotriene metabolic and signaling pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1232–7.
- Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2403–13.
- Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):756–67.
- Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):278–87.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma

- management and prevention, 2014. www.ginasthma.org. Accessed 24 Dec 2014. Date updated: May 1, 2014
22. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD002314.
 23. Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med*. 2008;102:1681–93.
 24. Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med*. 2005;99:11–9.
 25. Price D, Bateman ED, Chisholm A, Papadopoulos NG, Bosnic-Anticevich S, Pizzichini E, et al. Complementing the randomized controlled trial evidence base. Evolution not revolution. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):S92–8.
 26. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011;364:1695–707.
 27. Wu AC, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, Vollmer WM, et al. Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma exacerbations as inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):607–13.
 28. Wu AC, Butler MG, Li L, Fung V, Kharbanda EO, Larkin EK, et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):161–6.
 29. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pinedo A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF, Montelukast/Beclo-methasone Study Group. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:487–95.
 30. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*. 1999;22(2):168–70.
 31. Darveaux J, Busse WW. Biologics in asthma—the next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):152–60.
 32. Scott JP, Peters-Golden M. Antileukotriene agents for the treatment of lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):538–44.
 33. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049–62.
 34. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braidò F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(3):413–23.117.
 35. Settipane G, Hagy G, Settipane R. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc*. 1994;15:21–5.
 36. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008;63:564–9.
 37. Lötval J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–60.
 38. Westergren VS, Wilson SJ, Penrose JF, Howarth PH, Sampson AP. Nasal mucosal expression of the leukotriene and prostanoïd pathways in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):820–8.
 39. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2004;116(5):338–44.
 40. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67:887–901.
 41. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*. 2006;61(6):737–42.
 42. Price D, Bond C, Bouchard J, et al. International primary care respiratory group (IPCRG) guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*. 2006;15:58–70.
 43. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma*. 2010;47:986–93.
 44. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–97.
 45. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J, European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5–34.
 46. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of EIA is... *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):453–9.
 47. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr*. 1998;133(3):424–8.
 48. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Ji Z, Tanaka WK, Bronsky E, Guerreiro D, Hendeles L. Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax*. 1997;52:1030–5.
 49. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998;339:147–52.
 50. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol*. 2006;97:98–104.
 51. Peroni DG, Pescollderung L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med*. 2011;105(12):1790–7.
 52. de Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*. 2006;28:291–5.
 53. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:383–9.
 54. Vidal C, Fernández-Ovide E, Piñeiro J, Nuñez R, González-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(6):655–8.
 55. Anderson SD. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. *Treat Respir Med*. 2004;3:365–79.
 56. García R, García P, Feo F, et al. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:176–82.
 57. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics*. 1997;99:655–9.

58. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, et al. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):511–7.
59. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM, Challenge-Rescue Study Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respir Med.* 2004;98(11):1051–62.
60. Grzelewski T, Stelmach I. Exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: a comparative systematic review of the available treatment options. *Drugs.* 2009;69(12):1533–53.
61. Carver TW. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast. *J Asthma Allergy.* 2009;2:93–103.
62. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:39–45.
63. Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, Bucknall C, Niven RM, Brightling CE, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1008–16.
64. David P, Leif B, Popov TA, Alison C. Integrating evidence for managing asthma in patients who smoke. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2014;6(2):114–
65. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226–3.
66. Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E, et al. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD—the effect of smoking habit. *Respir Med.* 2007;101:826–32.
67. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:783–90.
68. Price D, Popov TA, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):763–71.
69. Kobayashi Y. Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest.* 2014;145:305.
70. Gill R, Krishnan S, Dozor AJ. Low-level environmental tobacco smoke exposure and inflammatory biomarkers in children with asthma. *J Asthma.* 2014;51(4):355–9.
71. Rabinovitch N, Strand M, Stuhlman K, Gelfand EW, Gill R, Krishnan S, Dozor AJ. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1365–71.
72. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract.* 2015;1:1.
73. Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):237–42.
74. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC, Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):741–9.
75. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, Meade K, et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest.* 2015;147(6):1591–8.
76. Mothe-Satney I, Filloux C, Amghar H, Pons C, Bourlier V, Galitzky J, et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2012;61(9):2311–9.
77. Yadav UC, Srivastava SK. Cysteinyl leukotrienes (CysLTs): role in obesity-induced asthma. *Curr Mol Med.* 2015;15(7):598–605.
78. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27:495–503.
79. Sutherland ER, Camargo Jr CA, Busse WW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(1):20–5.
80. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):653–7.
81. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000;16(3):432–6.
82. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470–7.
83. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:9–14.
84. Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(12):949–55.
85. White A, Ta V. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:711–8.
86. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Trevisan F, Dal Negro RW. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy.* 2004;59(3):289–94.
87. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet.* 2010;376:803–13.
88. Tsai C-L, Lee W-Y, Hanania N, Camargo Jr CA. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006–2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:152–8.
89. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braidò F, Bucca C, Caminati M, et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):7.
90. Ye YM, Kim SH, Hur GY, Kim JH, Park JW, Shim JJ, Jung KS, Lee HY, Park HS, PRANA Group. Addition of Montelukast to Low-dose inhaled corticosteroid leads to fewer exacerbations in older patients than medium-dose inhaled corticosteroid Monotherapy. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2015;7(5):440–8.
91. Bozek A, Warkocka-Szolytysek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma.* 2012;49:530–4.
92. Bozek A, Jarzab J. Adherence to asthma therapy in elderly patients. *J Asthma.* 2010;47:162–6.
93. Melani AS, Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *COPD.* 2015;25:1–10.
94. O'Connor R, Wolf MS, Smith SG, Martynenko M, Vicencio DP, Sano M, Wisnivesky JP, Federman AD. Health literacy, cognitive function, proper use, and adherence to inhaled asthma controller medications among older adults with asthma. *Chest.* 2015;147(5):1307–15.
95. Scichilone N, Battaglia S, Benfante A, Bellia V. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1329–37.
96. Cottini M, Lombardi C and Micheletto C. Small airway dys-

- function and bronchial asthma control : the state of the art Asthma Research and Practice 2015
97. van der Wiel E, ten Hacken NHT, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:646–57.
 98. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* 2013;50(9):922–31.
 99. Tufvesson E, Nihlberg K, Westergren-Thorsson G, Bjermer L. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85:67–73.
 100. Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, Devillier P. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(7):887–94.
 101. Nakaji H, Petrova G, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T, et al. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(3):198–203.
 102. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J.* 2006;27(2):307–15.
 103. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med.* 2009;103(2):296–300.
 104. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szeffler SJ, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):541–9.
 105. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
 106. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* 2001;108:E48.
 107. Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):58–64.
 108. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest.* 2007;131:180–6.111.
 109. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187–190.
 110. Moeller A, Lehmann A, Knauer N, Albisetti M, Rochat M, Johannes W. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:179–86
 111. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, Sears MR. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120:e702–12
 112. Beigelman A, Bacharier LB. Management of preschool children with recurrent wheezing: lessons from the NHLBI's asthma research networks. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1–8.
 113. Stevens CA, Turner D, Kuehni CE, Couriel JM, Silverman M. The economic impact of preschool asthma and wheeze. *Eur Respir J.* 2003;21:1000–6.
 114. Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zaloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1351–8.
 115. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;61:376–82.
 116. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet.* 2014;383(9928):1593–604.
 117. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res.* 1988;24:504–7.
 118. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):287–96.
 119. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096–1110.108.
 120. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, Cabana MD. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(6). doi:10.1542/peds.2015–4496
 121. Fitzpatrick AM, Jackson D J, Mauger DT, Boehmer S J, Phipatanakul W, Sheehan W J et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016
 122. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1172–7.
 123. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10.
 124. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(10):796–803.112. Montella S,
 125. Maglione M, De Stefano S, Manna A, Di Giorgio A, Santamaria F. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders. *Ital J Pediatr.* 2012;38:29.
 126. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, Knorr B, Noonan G. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:568–79.
 127. Ali MM, O'Brien CE, Cleves MA, Martin BC. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(4):435–45
 128. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf.* 1999 Oct;21(4):241–51
 129. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 2010;65:132–138.

