

ASMA E FUMO

Azienda Ospedaliera G.Salvini
Garbagante Milanese
U.O.Pneumologia

Dott.ssa Stefania De Rosa

Garbagnate Milanese 20 marzo 2010

Fumo di tabacco

- maggior fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO
- ostacola la risposta al trattamento farmacologico nell'asma e nella BPCO

Fumo di tabacco

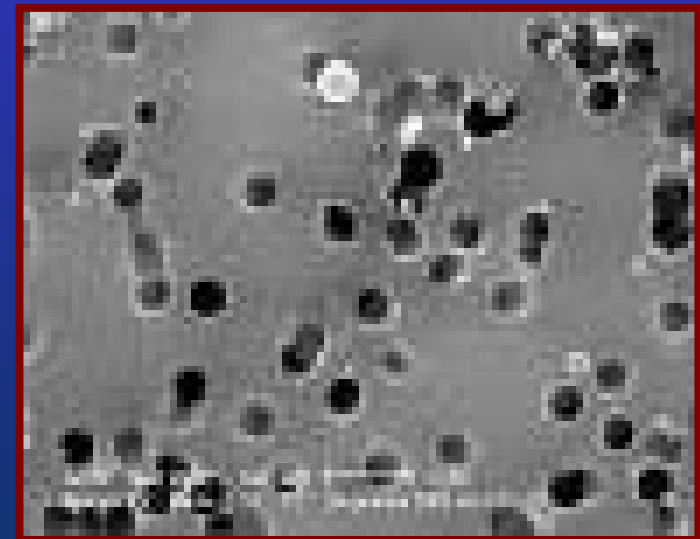
- Sir Walter Raleigh durante la metà del 16° secolo introdusse il tabacco in UK e il fumo fu subito raccomandato come trattamento per svariati disturbi medici, incluse le malattie dell'apparato respiratorio.
- Nel 17° secolo la radice di una pianta (*Datura stramonium*) che conteneva elementi anticolinergici venne per la prima volta usata per curare l'asma sottoforma di sigaretta.
- Rimedi a base di fumo continuarono ad essere popolari fino agli anni '30 quando venne introdotta l'adrenalina.
- Durante la seconda metà del secolo scorso venne progressivamente riconosciuto l'effetto dannoso del fumo di tabacco sui bambini e sui soggetti adulti asmatici.

Fumo di tabacco: composizione

Miscellanea di oltre 250 sostanze

- ❖ Nicotina
- ❖ Monossido di carbonio
- ❖ Idrocarburi aromatici
- ❖ Diossido di zolfo
- ❖ Ammoniaca
- ❖ Formaldeide

Il fumo è costituito da particolato sottile

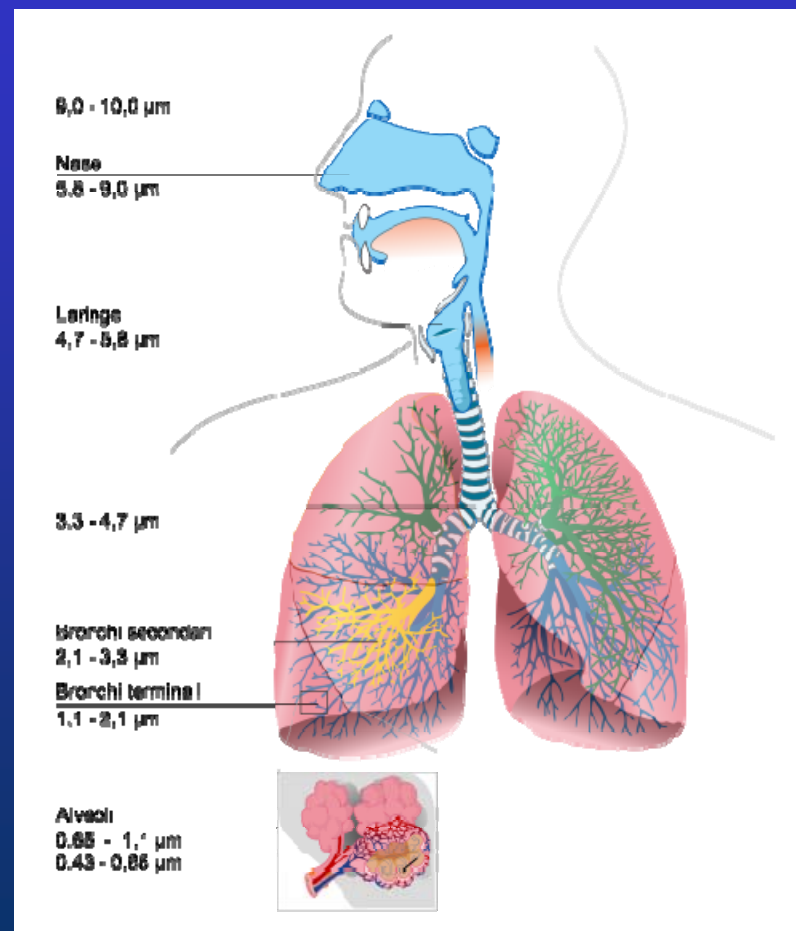


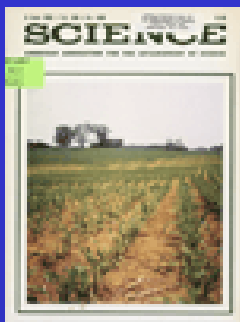
Composizione del fumo di tabacco

PM10 — inalabile - penetra nel tratto respiratorio superiore. Le particelle fra circa 5 e $2,5\text{ }\mu\text{m}$ si depositano prima dei bronchioli

PM2,5 — particolato fine - penetra profondamente nei polmoni (bronchioli)

PM1 particolato ultrafine (**UFP** o **UP**) polvere respirabile, può raggiungere gli alveoli





Indoor air pollution, tobacco smoke, and public health

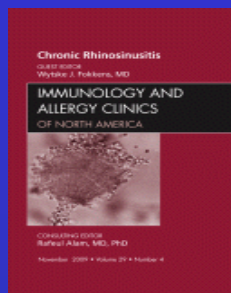
JL Repace Science 1980

*It is shown that non smokers are
exposed to significant air pollution
burdens from indoor smoking.....*

Fumo passivo

Exposure to **ETS** — *or passive smoking or exposure to secondhand smoke* — is defined as exposure of a (nonsmoking) person to tobacco combustion products from smoking by others

Il fumo di tabacco è il maggiore inquinante indoor

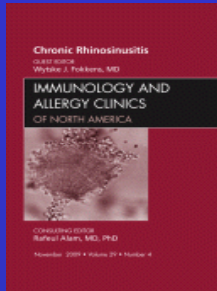


Passive Smoking and Adult Asthma

Eisner Immunol Allergy Clin N Am 2008

- ❖ USA: dal 1988 al 2002 riduzione del 70% esposizione fumo passivo (Pirke 2006)
- ❖ USA 50% americani adulti sono esposti fumo passivo (Pirke 2006)
- ❖ USA: dal 29 - 38% asmatici adulti sono esposti al fumo passivo (Eisner 1998, Sippel 1999)
- ❖ 60-83% soggetti asmatici hanno esposizione fumo passivo (dimostrazione diretta) (Eisner 2005)

Gli asmatici adulti sono esposti in modo significativo al fumo passivo.



Passive Smoking and Adult Asthma

Eisner Immunol Allergy Clin N Am 2008

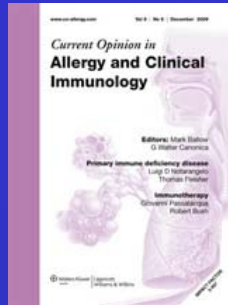
evidence that SHS exposure is a risk factor for

new-onset asthma among adults

and

exacerbates pre-existing adult asthma

resulting in greater symptom burden

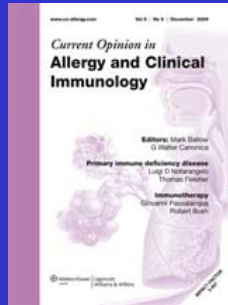


Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis

Baena-Cagnani Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009

Età pediatrica

- ❖ 38% of children are exposed to **ETS in the home**
- ❖ 23.8% were exposed by **maternal smoking** during pregnancy
- ❖ 9% of children (9 - 15 years) are **active smokers** in the UK
- ❖ more than 3 million children under the age of 18 in the U.S are **current tobacco users**



Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis

Baena-Cagnani Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009

Fumo passivo ed asma

longitudinal and case–control studies have described smoking as a risk factor for developing asthma

- ❖ Plaschke : Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking AJRCCM 2000
- ❖ Stratchan : Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies Thorax 1998
- ❖ Genuneit : Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany Thorax 2006
- ❖ Gilliland: Regular smoking and asthma incidence in adolescents AJRCCM 2006



Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants

Stick S.M. et al. Lancet 1996; 348:1060-1064

- ❖ I figli di madri fumatrici presentano una riduzione della funzionalità respiratoria (indagata come più bassi valori di PEF) e più facilmente sviluppano wheezing.
- ❖ L'esposizione intrauterina al fumo e una familiarità positiva per asma sono associate a riduzione della funzionalità respiratoria dopo la nascita.



Tobacco use in relation to COPD and asthma

Hylkema M.N. et al. Eur Respir J 2007; 29. 438-445

- ❖ Il feto è esposto direttamente e sistematicamente agli effetti tossici del fumo
- ❖ Maggiore vulnerabilità a causa del suo stato di immaturità
- ❖ Organi in via di sviluppo sono più suscettibili al danno in considerazione del numero elevato di cellule in fase di attiva divisione e a causa di una minore capacità dei meccanismi di riparazione del DNA.



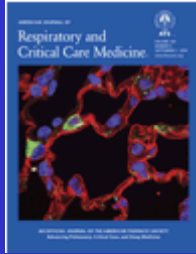
Maternal and Grandmaternal Smoking Patterns Are Associated With Early Childhood Asthma*

Li Yu-Fen CHEST 2005; 127: 1232-1241

La esposizione intra-uterina al fumo materno è associata con rischio asma insorgenza precoce (entro i 3 anni)

Effetto trans-generazionale: il rischio di asma è elevato anche nei bambini non esposti, la cui madre, non asmatica, è stata esposta al fumo in utero

Il fumo delle nonne aumenta il rischio di asma nei nipoti



Prenatal Tobacco Smoke exposure affects global and Gene-specific DNA methylation

Breton C.V. et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:462-467

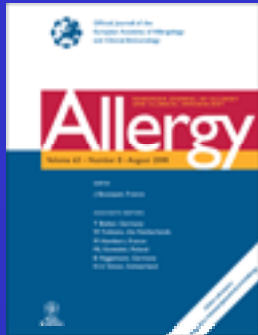
- ❖ Esposizione ambientale precoce durante lo sviluppo associata ad un aumentato rischio di suscettibilità alle malattie nel corso della vita.
- ❖ Alcuni di questi effetti ambientali sembrano passare da una generazione all'altra.
- ❖ Le modificazioni epigenetiche (alterazioni dell'epigenoma) costituiscono il link tra l'ambiente e l'alterazione nell'espressione genetica che può condurre ai vari fenotipi di malattia.
- ❖ Modificazione epigenetica è cambiamento ereditabile mitotico o meiotico nell'espressione genica che non coinvolge cambiamenti nella sequenza del DNA.



Prenatal Tobacco Smoke exposure affects global and Gene-specific DNA methylation

Breton C.V. et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:462-467

- ❖ DNA Methylation è il fenomeno epigenetico più studiato
- ❖ L'esposizione al fumo durante la vita intrauterina produce importanti e duraturi effetti sulla metilazione del DNA e influisce sull'espressione genica e quindi sui fenotipi di malattia durante il corso della vita.
- ❖ Il fumo produce uno stress ossidativo che causa estese lesioni del DNA che possono interferire con il legame della DNA-metiltransferasi al DNA con il risultato di una ipometilazione.



Original article

Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years

Keil Allergy 2009

- ❖ La esposizione al fumo passivo aumenta la probabilità di sensibilizzazione ad allergeni inalanti in soggetti con familiarità per atopia
- ❖ La esposizione al fumo passivo aumenta la probabilità di wheezing in soggetti con familiarità per atopia
- ❖ L'effetto è dose dipendente
- ❖ Nessuna correlazione tra fumo passivo ed insorgenza di infezioni respiratorie o sintomi da rinite allergica



Environmental exposure

Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children

Lannero Thorax 2008

Table 4 Exposure to parental cigarette smoking at 2 months and sensitisation (IgE ≥ 0.35 kU_A/l) to any inhalant and/or food allergen at 4 years of age

	N	n	Crude model OR (95% CI)	Adjusted for parental allergy and socioeconomic status OR (95% CI)	Additional adjustment for maternal smoking during pregnancy OR (95% CI)
No parent smokes	1970	420	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
Only one parent smokes (≥ 1 cigarette a day)	408	99	1.19 (0.93 to 1.53)	1.19 (0.92 to 1.54)	1.21 (0.93 to 1.59)
Both parents smoke (one or both less than 10 cig a day)	59	17	1.54 (0.87 to 2.73)	1.68 (0.94 to 2.99)	1.79 (0.94 to 3.38)
Both parents smoke ≥ 10 cig a day	31	11	1.82 (0.88 to 3.76)	1.84 (0.89 to 3.84)	1.99 (0.89 to 4.45)
			$p_{\text{trend}} = 0.015$	$p_{\text{trend}} = 0.011$	$p_{\text{trend}} = 0.019$

N, total number in the group; n, number exposed.

La esposizione nella prima infanzia al fumo passivo si associa ad aumentato rischio di sensibilizzazione ad allergeni indoor e alimentari con effetto dose dipendente



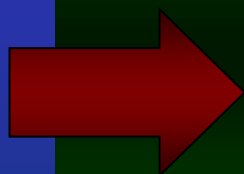
Review

Developing Asthma in Childhood from Exposure to Secondhand Tobacco Smoke: Insights from a Meta-Regression

Kathleen L. Vork, Rachel L. Broadwin, and Robert J. Blaisdell

Environ Health Perspect 2007

association between **SHS exposure** and **childhood asthma induction**



older children (6–18 years of age) **RR=1,36**

younger children **RR=1.27**

CONCLUSIONS: This new finding indicates that **exposure duration** may be a more important factor



How Exposure to Environmental Tobacco Smoke, Outdoor Air Pollutants, and Increased Pollen Burdens Influences the Incidence of Asthma

Environ Health Perspect 2006

Vi è chiara evidenza della correlazione:

- ❖ tra fumo materno in gravidanza e rischio di asma nel bambino
- ❖ tra esposizione post-natale all' ETS e lo sviluppo di asma nel bambino
- ❖ tra ETS ed aumentato rischio di asma nell'adulto

La eliminazione/riduzione dell'esposizione all' ETS può prevenire una considerevole quota di asma nell'adulto e nel bambino

La insorgenza di asma in soggetti esposti in giovane età a ETS è geneticamente determinata ?



Smoking Exposure, 17q21 Variants, and Early-Onset Asthma

Morita NEJM 2009



β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and asthma phenotypes: interactions with passive smoking

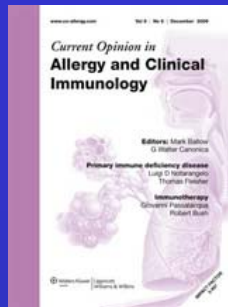
Zhang Eur Respir J 2007



Effects of Glutathione S-Transferase M1, Maternal Smoking during Pregnancy, and Environmental Tobacco smoke on Asthma and Wheezing in Children

Gilliland F.D. et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:457-463

- ❖ Glutathione S-transferase (GST) genes are implicated in detoxification pathways, including response to oxidative stress.
- ❖ GST M1 play a role in asthma and wheezing occurrence among those exposed to tobacco smoke as it functions in pathways involved in asthma pathogenesis such as antioxidant defenses
- ❖ Deletions in GSTM1 and GSTT1 (loss of function mutations) result in impaired detoxification of toxic substances, such as those present in ETS.



Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis

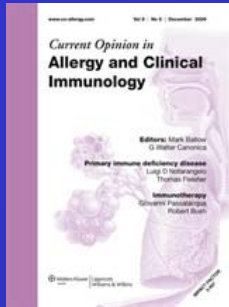
Baena-Cagnani Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:136–140

Immunological effects of tobacco smoke

There is now evidence demonstrating the detrimental effects of exposure to tobacco smoke on the immune system. Evidence that ETS can influence early immune function is becoming available.

Studi preliminari hanno evidenziato che i nati da madri fumatrici hanno alterate funzioni dell'immunità cellulare ed umorale

Maggiore suscettibilità ad infezioni e sbilanciamento da pattern linfocitario Th1 verso Th2 favorente l'insorgenza di malattie allergiche

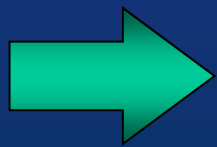


Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis

Baena-Cagnani Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009

Possibile ruolo endotossina batterica (LPS)

- LPS è un potente agente infiammatorio
- Il fumo di tabacco (attivo/passivo) espone ad alte concentrazioni di LPS (x 100 rispetto ambiente smoke free)



Incremento IgE e sviluppo di malattia
rinite ed asma bronchiale

Fumo e Asma : un possibile link con la BPCO ? (Boulet Chest 2006)

Effetti Clinici

Peggiora i sintomi la
severità e la QV
(Chaudhuri ERJ 2004)



Circa il 25% degli
asmatici fuma

Fisiologia

↑ ostruzione

↑ declino della funzione
respiratoria
(Coorte di Busselton
James AJRCCM 2005)

Thomson ERJ 2004

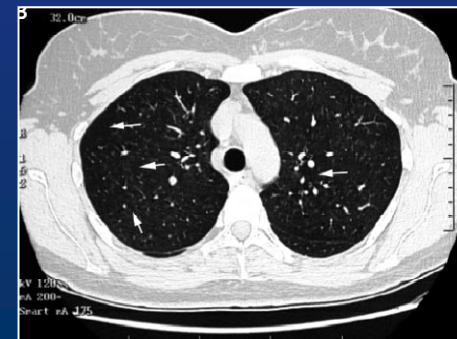
Patologia dell' asma

Modifica il pattern infiammatorio :
aumenta i neutrofili

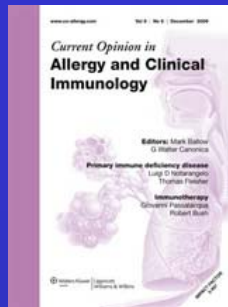
Dopo 6 settimane dalla
sospensione del fumo i neutrofili si
riducono (Chudhuri AJRCCM 2006)

Imaging

Rispetto agli asmatici non fumatori
gli asmatici fumatori hanno delle
caratteristiche simili a quelle dei
pazienti BPCO ai primi stadi
(Boulet Chest 2006)



Fumatore:
enfisema centrolobulare (18%)
e bronchiolite respiratoria
(riduzione lume bronchiale)

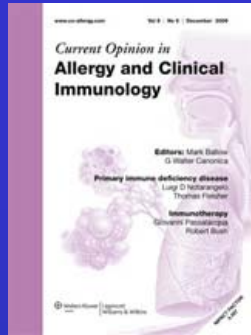


Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis

Baena-Cagnani Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:136–140

Several deleterious effects have been described because of smoking:

- ❖ accelerated decline in lung function
- ❖ more severe symptoms
- ❖ impairment in quality of life
- ❖ diminished therapeutic response to steroids

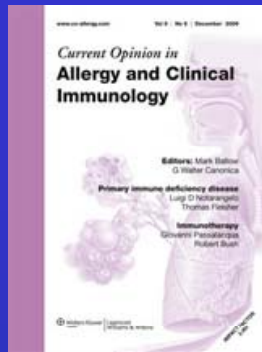


The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma

Thomson Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005

Compared with non-smokers with asthma, those who smoke have :

- ❖ **worse symptom control** (Althuis J Asthma 1999; Siroux Eur Respir J 2000)
- ❖ **accelerated decline in lung function** (Apostol AJRCCM 2002; Lange N Engl J Med 1998)
- ❖ **increased mortality rate at 6 years following a near fatal asthma attack** (Marquette Am Rev Resp Dis 1992)

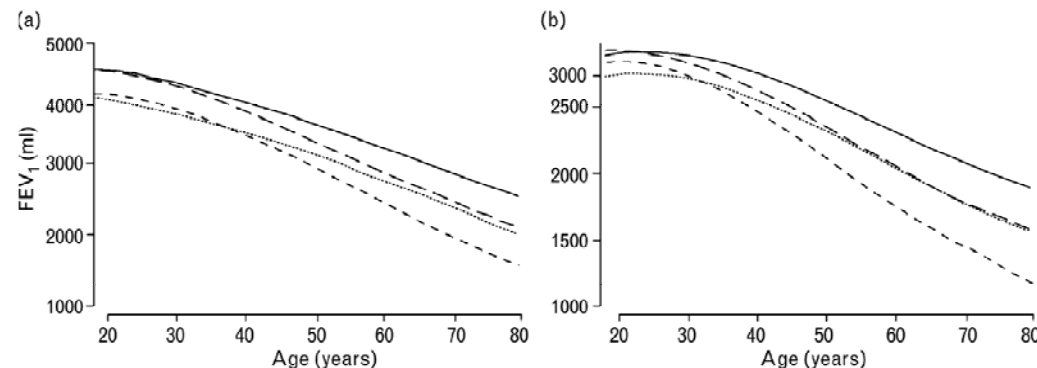


Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma

ten Brinke Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008

Irreversible airflow limitation develops in some patients with asthma, despite apparently appropriate therapy, and is related to poorer prognosis.

Figure 1 The effects of asthma and cigarette smoking on lung function



Data are from the Busselton Health Study and show in (a) males and (b) females height-corrected forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) against age for nonasthmatic nonsmokers (solid line), asthmatic nonsmokers (dotted line), nonasthmatic smokers (long-dashed line) and asthmatic smokers (short-dashed line). Asthma is associated with both a lower level of lung function at 19 years and an increased rate of decline in FEV₁. Reproduced from [11] with permission.

(A) Asma e BPCO possono sviluppare un quadro funzionale , ostruzione non reversibile del tutto simile a seguito del processo di rimodellamento e del declino funzionale che caratterizza le due malattie.

Il processo di rimodellamento nell'asma e nella BPCO è differente per quanto possa condurre a quadri funzionali simili (Fabbri 2003)

(James AJRCCM 2005)

Analoghi risultati sono

ADAM 33 un possibile link tra rimodellamento nell'asma e nella BPCO

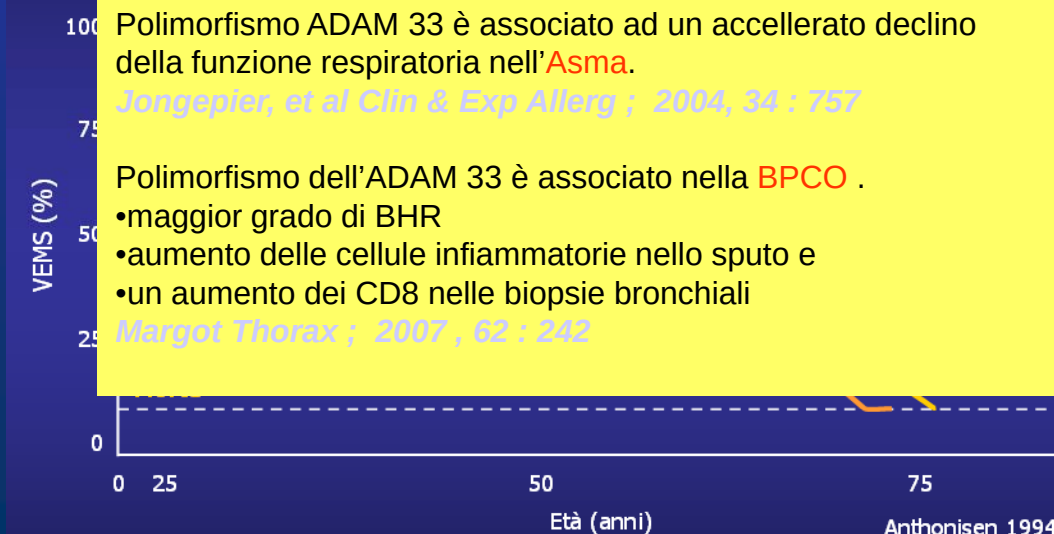
Associazione tra polimorfismo ADAM 33 e Asma e BHR
(A Disinegri And Metalloprotease)
van Eerdewegh P Nature 2002; 418:426 – 430

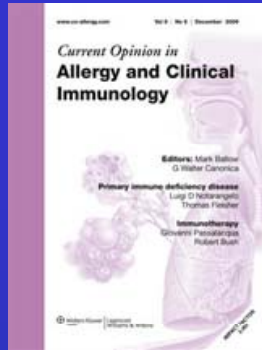
Polimorfismo ADAM 33 è associato ad un accelerato declino della funzione respiratoria nell'Asma.
Jongepier, et al Clin & Exp Allerg ; 2004, 34 : 757

Polimorfismo dell'ADAM 33 è associato nella BPCO .

- maggior grado di BHR
- aumento delle cellule infiammatorie nello sputo e
- un aumento dei CD8 nelle biopsie bronchiali

Margot Thorax ; 2007 , 62 : 242





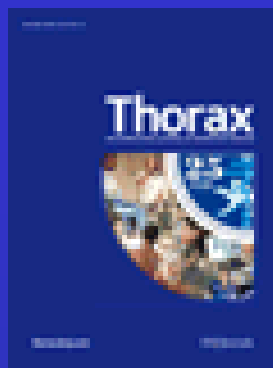
Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma

ten Brinke Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008

Cigarette smoking may contribute to the development of severe asthma and has been associated with a more rapid decline in lung function



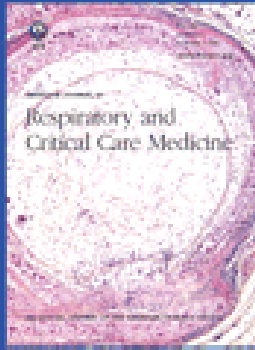
smoking-induced changes in airway inflammation, with a predominance of **neutrophils**



Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma?

Kamath et al. Thorax.2005

A strong association has now been established between neutrophilic inflammation of the airways and severe asthma,¹⁰⁻¹² corticosteroid resistant asthma,¹³⁻¹⁵ asthma exacerbations,² nocturnal asthma,¹⁶ “asthma in smokers”,¹⁷ occupational asthma,¹⁸ and “sudden onset” fatal asthma.¹⁹ It is noteworthy

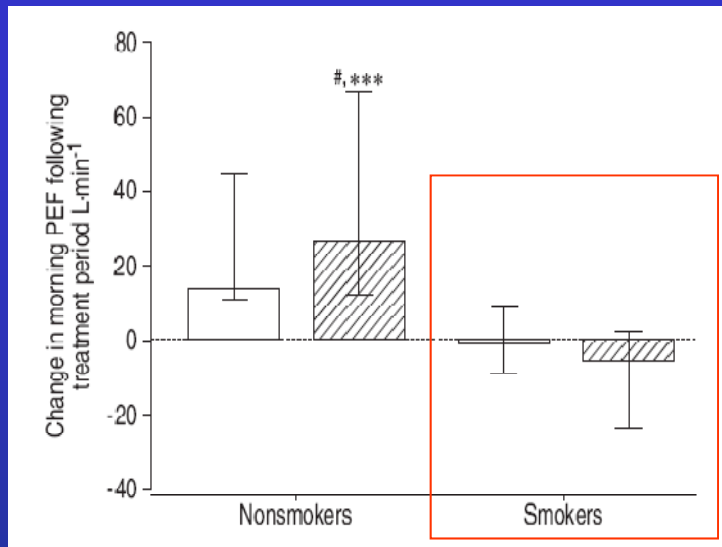


Cigarette Smoking Impairs the Therapeutic Response to Oral Corticosteroids in Chronic Asthma

Chaudhuri AJRCCM 2003

- ❖ Vi sono ancora poche evidenze sull' interazione tra fumo e l' effetto dei farmaci antiasmatici
- ❖ I clinical trial hanno prevalentemente studiato soggetti asmatici non fumatori

EFFETTI DEL FUMO SULLA TERAPIA : CORTICORESISTENZA



Modificazioni del PEF negli asmatici fumatori e non fumatori dopo trattamento con Placebo

Fluticasone 1000 mcg die

(Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Chalmers G.W. Et al. Thorax 2002)

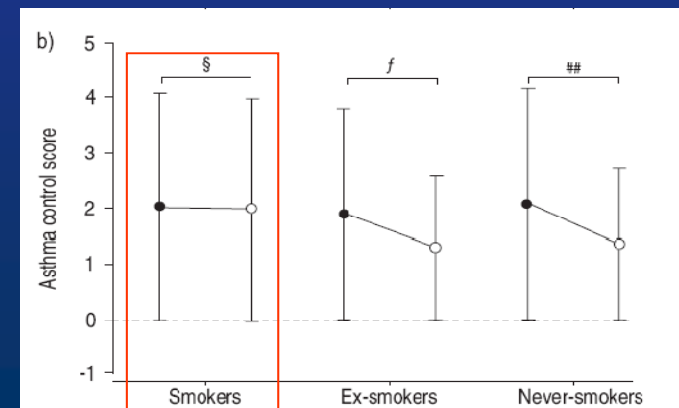
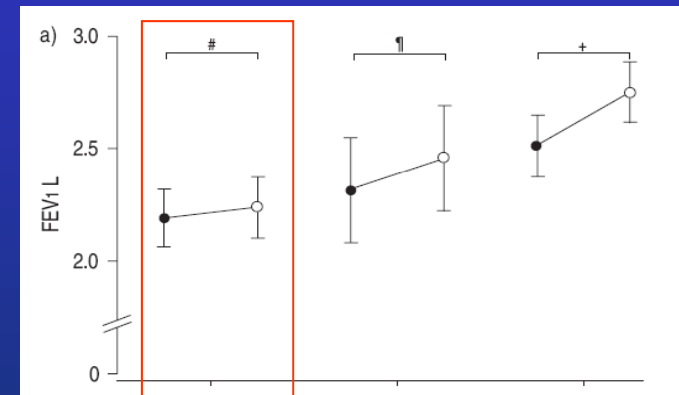


Differenza del FEV₁ (95% CI) dopo placebo ● prednisone ●

Miglioramento del controllo dell'asma (riduzione dello score dei sintomi)

placebo ● prednisone ●

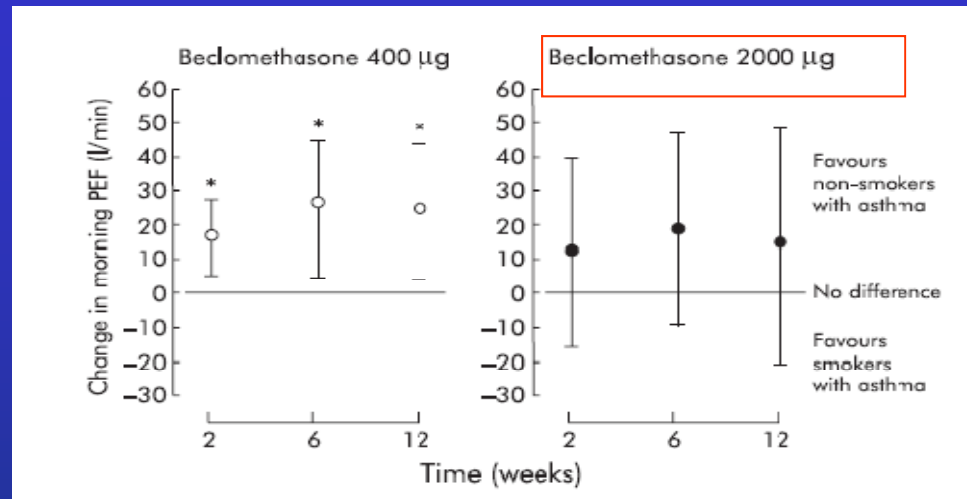
(Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Chaudhuri Am J Respir Crit Care Med 2003)



Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma

J E M Tomlinson,

Thorax 2005;**60**:282-287.



Conclusioni : rispetto ai non fumatori , i fumatori con asma lieve persistente non rispondono al trattamento steroideo , somministrato per 12 settimane, con basse dosi di cortisonico.

La differenza nella risposta tra fumatori e non fumatori è ridotta quando vengono utilizzate elevate dosi di steroidi inalatori. Questa osservazione ha delle importanti implicazioni per quanto riguarda il trattamento degli asmatici fumatori.

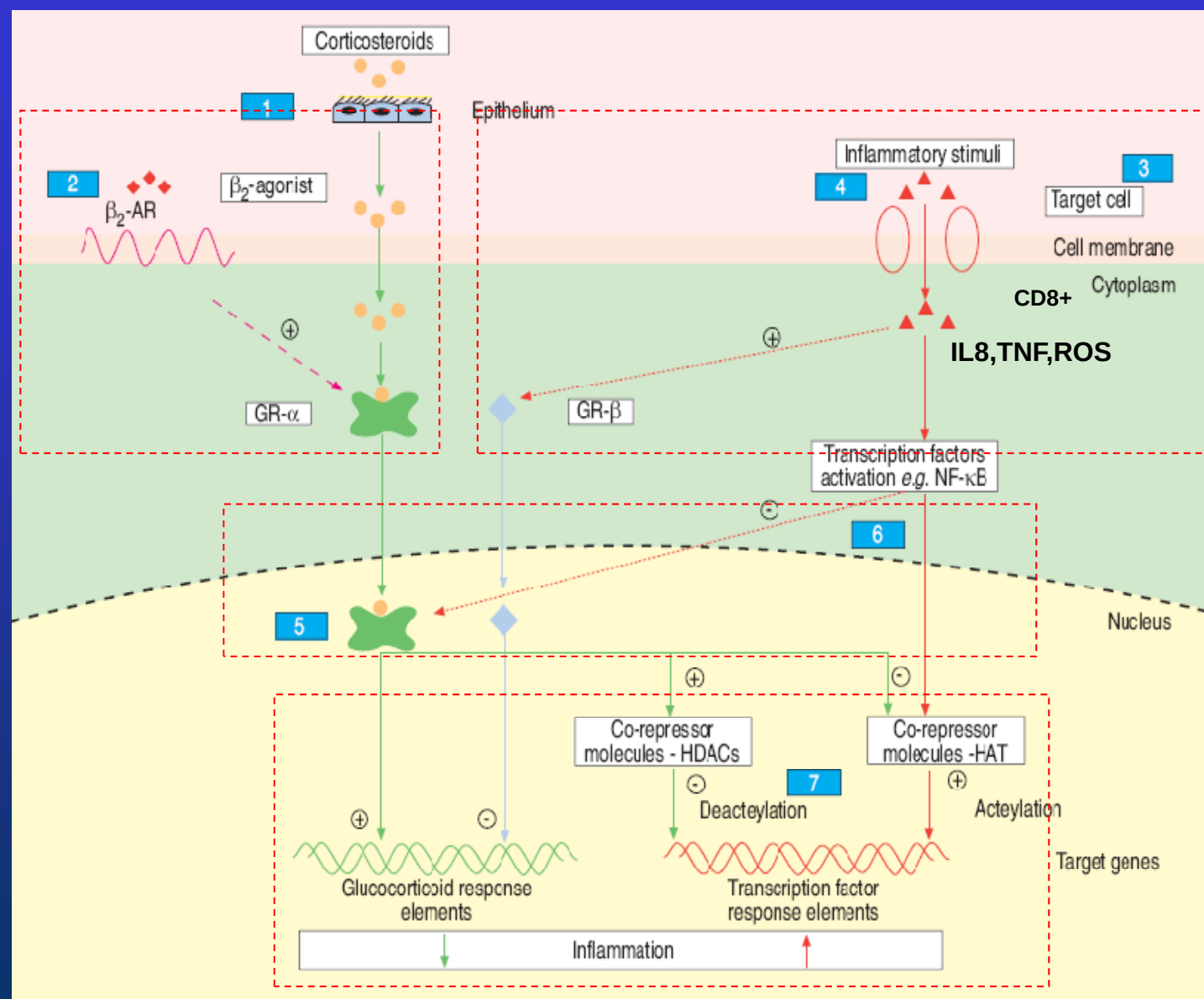
La sospensione del fumo ripristina la cortico sensibilità (Chaudhuri ERJ 2004)

Meccanismi delle corticoresistenza nei soggetti asmatici fumatori

- ❖ Effetto antiinfiammatorio mediato dall'attivazione dei recettori citoplasmatici per i glucocorticoidi (GRs) che modulano l'espressione genica infiammatoria
- ❖ GR-alfa dopo legame con ligando traslocato nel nucleo
- ❖ Soppressione o induzione di geni per i glucocorticoidi attraverso legame diretto con DNA o interagendo con fattori di trascrizione proinfiammatori
- ❖ GR-beta non lega il ligando, è localizzato nel nucleo e non può legarsi direttamente al DNA

Meccanismi della corticoresistenza nei soggetti asmatici fumatori

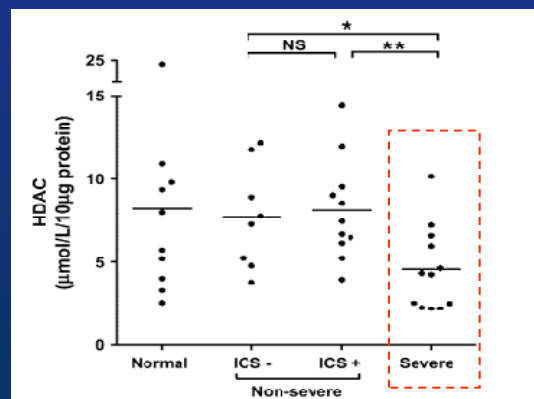
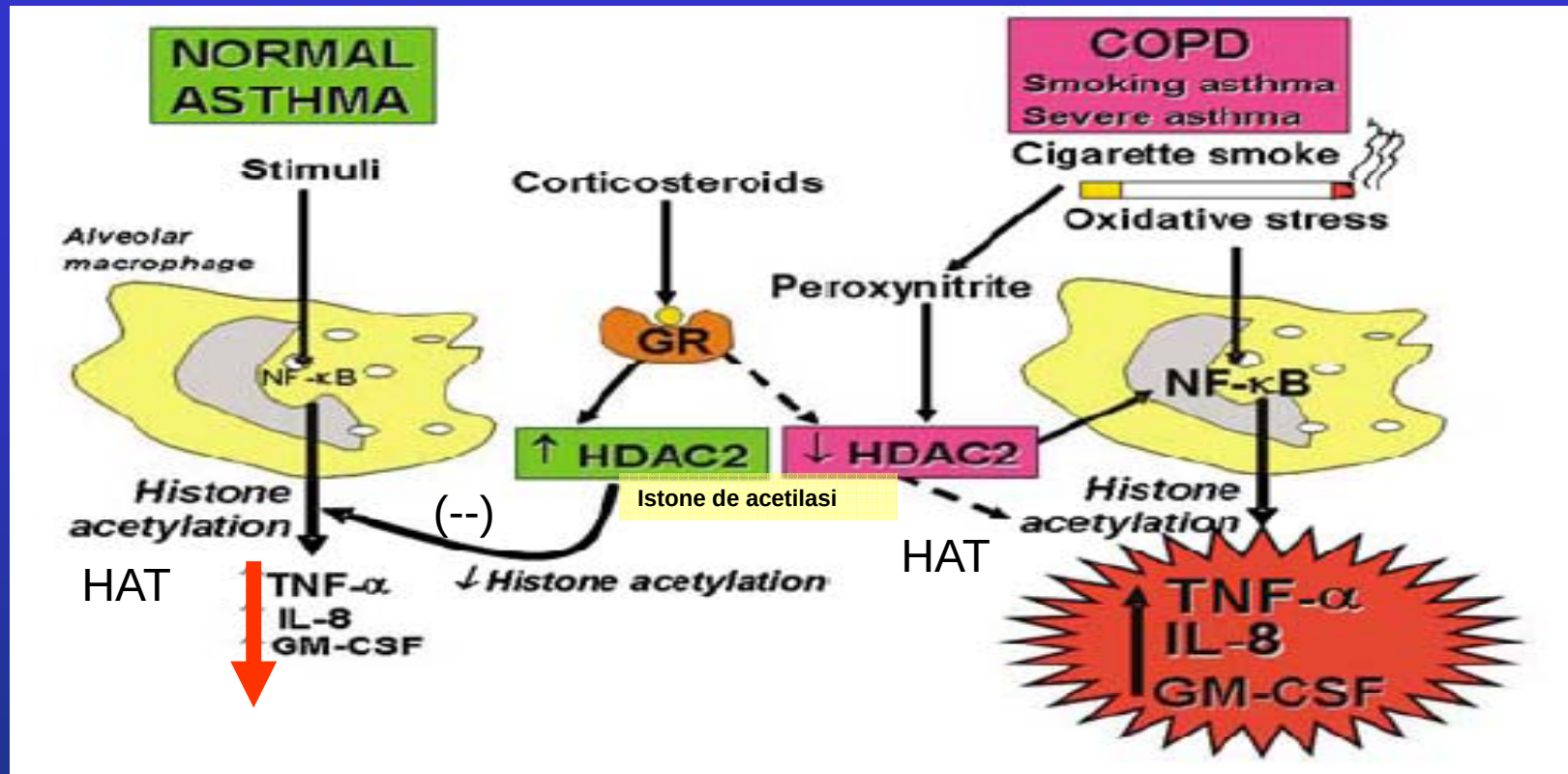
- 1) Aumento delle secrezioni bronchiali e riduzione della farmacocinetica degli ICS
- 2) Fumo induce down regolazione dei B2 recettori che solitamente aumentano trasferimento GR nel nucleo
- 3) Aumento linfociti CD8+, riduzione eosinofili,
- 4) Citochine: aumento IL8,TNF,IL4, ROS , ridotta IL10
- 5) GRs sovraespressione dei GR-Beta e ridotta dei GR-alfa
- 6) Aumento trascrizione fattori pro infiammatori NF-kB, AP-1,P38 , che fosforilano GR e riducono legame con DNA
- 7) Riduzione della sintesi di istone deacetilasi (HDAC) aumento istone acetilasi (HAT)



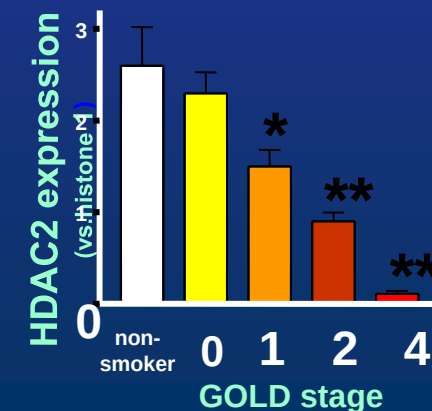
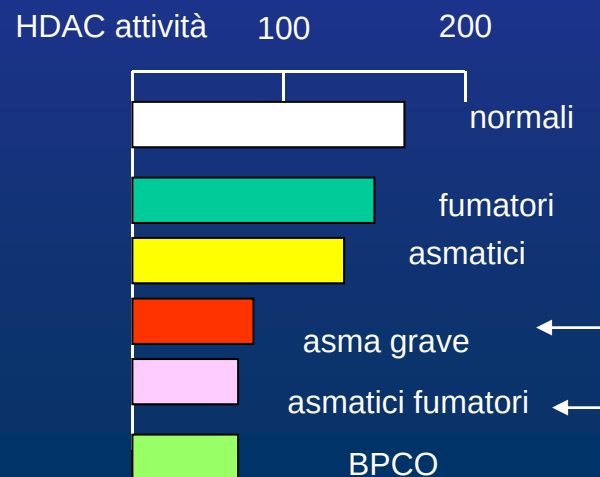
Inattivazione della HDCA causata dallo stress ossidativo (perossinitriti)

Thomson Eur Respir J 2004;24 : 822-833

Lo stress ossidativo riduce l'attività anti infiammatoria del cortisone

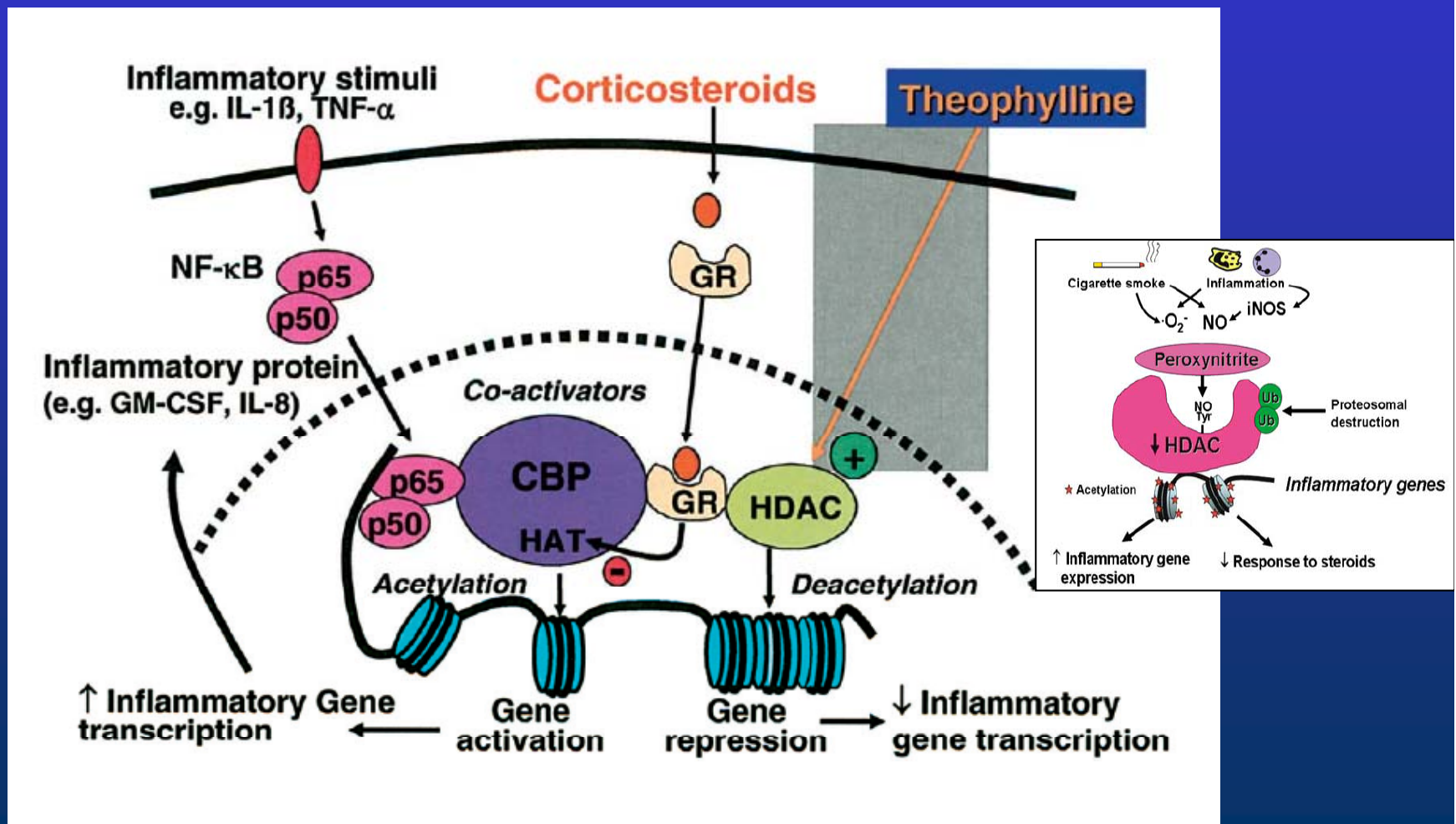


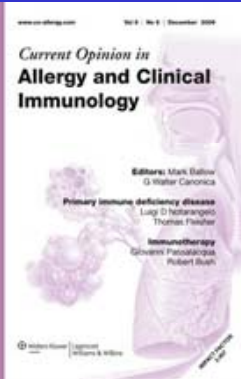
Asma grave ; Wenzel 2007



Nella BPCO e nei soggetti con asma grave o fumatori lo stress ossidativo inibisce l'istone deacetilasi (HDAC) così da ridurre notevolmente la risposta antinfiammatoria del cortisone.

Teofilina : ripristina l'attività dell' istone deacetilasi bloccata dallo stress ossidativo (formazioni di perossinitriti)





The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma

Thomson Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005

Table 1. Potential drugs for treating smokers with asthma

Long acting β_2 receptor agonists in combination with inhaled corticosteroids

Theophyllines

Antioxidants

Selective phosphodiesterase 4 inhibitors

Leukotriene receptor antagonists

5-Lipoxygenase antagonists

Histamine H_1 receptor antagonists

TNF- α , leukotriene B_4 , IL-8, antagonists

IL-10 agonists

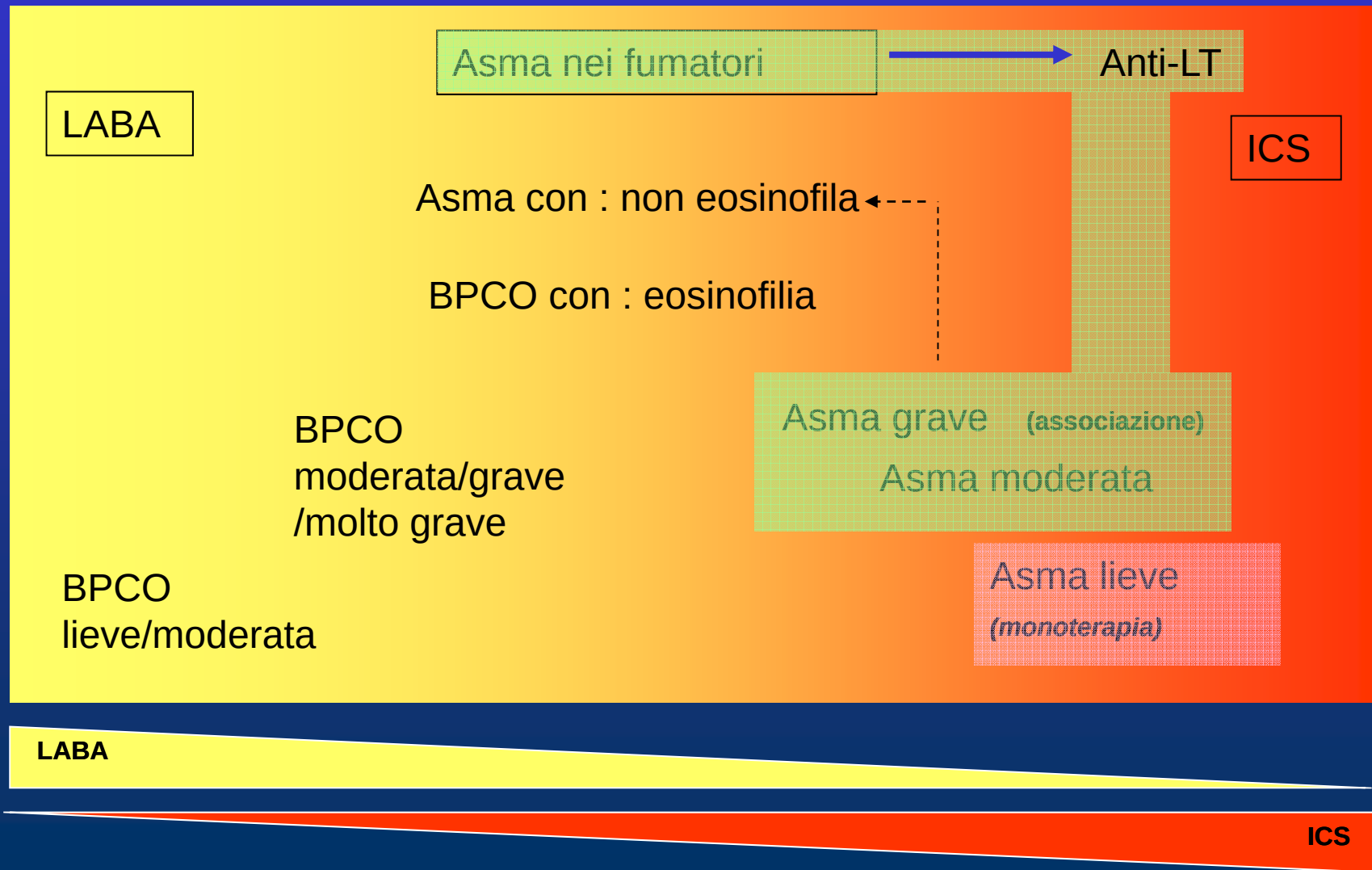
NF- κ B inhibitors

Inducible nitric oxide blockers

TNF, tumour necrosis factor; NF- κ B, nuclear factor κ B.

Un nuovo ruolo degli anti leucotrienici : asma nei fumatori ?

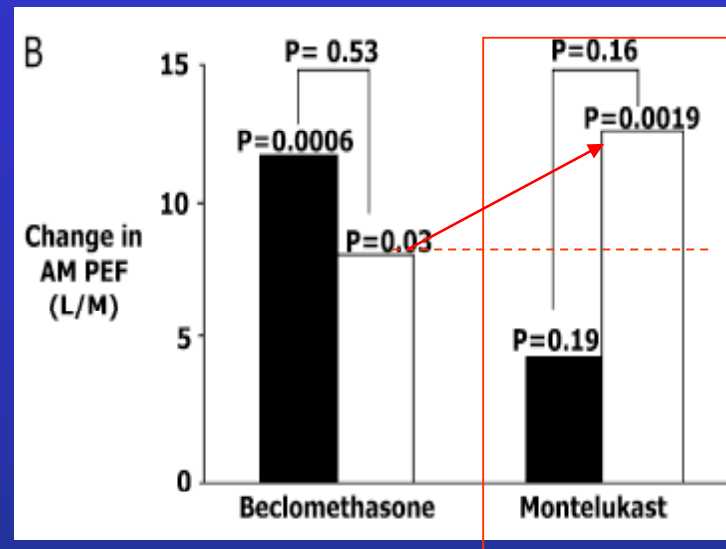
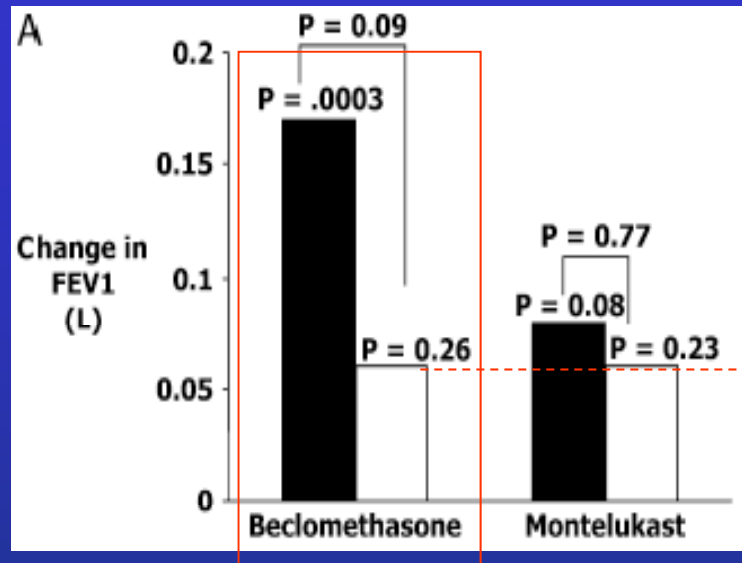
Il fumo aumenta la concentrazione urinaria dei LTE₄ ed attiva la 15 Lipossigenasi (*Zhu AJRCCM 2002 Fauler EJCI 1997*)



Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma

C. Lazarus¹,

Am J Respir Crit Care Med Vol 175, pp 783-790, 2007



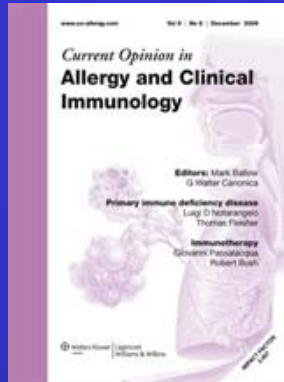
Gli anti LT dovrebbero essere utilizzati come terapia di prima scelta nei soggetti asmatici fumatori ?

National Institutes of Health. Montelukast Asthmatic Smokers Study. available from :

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00284856?order=6>

Conclusioni: Nei soggetti asmatici (neve) la risposta agli ICS è ridotta.

Nei soggetti asmatici fumatori la risposta agli anti LT è significativamente migliore rispetto a quella degli ICS .



The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma

Thomson Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005

Theophylline reverses the suppressive effects of cigarette smoke on decreased histone deacetylase activity in vitro and potentially could restore corticosteroid sensitivity in smokers with asthma.

(Ito Proc Natl Acad Sci U S A 2002)

- ❖ La deposizione bronchiale del farmaco dipende dal diametro delle particelle
- ❖ Il rilascio del farmaco in presenza di ETS può modificare la distribuzione del diametro delle particelle dello steroide pMDI con formazione di particelle di diametro maggiore
- ❖ L'aumento dimensionale delle particelle potrebbe essere responsabile di alterata deposizione a livello delle piccole vie aeree

L'aumento del volume delle particelle inalate per effetto
interazione farmaco-fumo (attivo/passivo) può
contribuire alla ridotta efficacia degli steroidi inalatori nei
fumatori

E' ragionevole informare gli asmatici fumatori che devono
assumere la terapia inalatoria in ambiente ETS free e
lontano dall'ultima sigaretta per ottenere miglior effetto
terapeutico

In conclusione

- ❖ I soggetti asmatici fumatori presentano caratteristiche diverse rispetto agli asmatici non fumatori
- ❖ Aumentato rischio di morte, sintomi più severi, maggiori accessi in pronto soccorso e aumentata mortalità in seguito a ricovero per episodio di asma quasi fatale, accelerato declino funzionale, peggiore qualità di vita
- ❖ Pattern infiammatorio delle vie aeree caratterizzato dalla presenza di aumentato numero di neutrofili e di livelli di IL8, ma ridotto numero di eosinofili nello sputo
- ❖ Resistenza al trattamento steroideo (incremento delle secrezioni mucose e della permeabilità delle vie aeree; incremento dello stress ossidativo, anomalie del recettore per i corticosteroidi, alterazioni della farmacocinetica dei corticosteroidi)

❖ Acetilazione/deacetilazione dell'istone da parte della istone deacetilasi ha ruolo critico nella regolazione di geni infiammatori e nel mediare gli effetti antiinfiammatori dei corticosteroidi. La distruzione dell'equilibrio dell'istone acetilazione /deacetilazione da parte del fumo conduce a eccessiva trascrizione di specifici geni infiammatori

❖ Prospettive terapeutiche volte ad aumentare l'attività di HDCA per ripristinare la responsività ai corticosteroidi: teofillina a basse dosi o sostanze antiossidanti

❖ Ruolo degli antileucotrienici anche nei soggetti con asma severa?

❖ Promuovere la cessazione del fumo dal momento che si è evidenziato un parziale ripristino della responsività agli steroidi dopo la sospensione del fumo di tabacco



ERS TASK FORCE

Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy

Tønnesen Eur Respir J 2007

- 1) Nei pazienti respiratori la cessazione del fumo è un provvedimento urgente e non demandabile
- 2) Il medico deve stimolare e sostenere la decisione del paziente e proporre un trattamento che aiuti la cessazione del fumo
- 3) Il trattamento di sostegno alla cessazione del fumo deve essere sempre inserito nel management del paziente respiratorio
- 4) La terapia deve sempre includere un trattamento farmacologico (p.e. terapia sostitutiva con nicotina, bupropione o vareniclina) combinato con un supporto psicologico

**GRAZIE PER LA
CORTESE ATTENZIONE**

