



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

CONSENSUS INTERSOCIETARIA

L'uso dei corticosteroidi inalatori
in età evolutiva

CONSENSUS INTERSOCIETARIA

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA



CONSENSUS INTERSOCIETARIA

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

SOMMARIO

GRUPPO DI LAVORO	C4
ELENCO DEGLI ACRONIMI	C7
INTRODUZIONE	C9
STRUTTURA DEL DOCUMENTO	C9
METODOLOGIA	C9
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	C14
ASPETTI FARMACOLOGICI DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI	C18
1. Le molecole	C18
2. La farmacocinetica	C20
3. La potenza, la dose equivalenza e l'indice terapeutico	C21
4. Modalità di somministrazione dei CS per via inalatoria	C23
5. Scelta del device	C25
6. Dispositivi per i rinologici	C26

INDICAZIONI TERAPEUTICHE DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI	C29
A-WHEEZING	C29
B-ASMA BRONCHIALE	C37
C-RINITE PERSISTENTE	C47
D-RINOSINUSITE	C53
E-IPERTROFIA ADENOIDEA	C59
F-LARINGOTRACHEITE E LARINGOSPASMO	C64
 REAZIONI AVVERSE CONNESSE ALL'UTILIZZO DELLA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI INALATORI	 C69
1. Profilo di sicurezza degli steroidi inalatori	C69
2. Reazioni avverse dei corticosteroidi inalatori a livello locale	C69
3. Reazioni avverse dei corticosteroidi inalatori a livello sistemico	C70
4. Note di Farmacovigilanza	C73
 CONCLUSIONE E MESSAGGI CHIAVE	 C77

GRUPPO DI LAVORO

Coordinamento editoriale

Di Mauro Giuseppe

Pediatra di Famiglia, ASL Caserta - Regione Campania. Presidente SIPPS

Peroni Diego

UO di Pediatria, AOUP, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Segreteria Generale

Verga Maria Carmen

Pediatra di famiglia, ASL Salerno. Vietri sul Mare. Segretario Nazionale SIPPS

Revisori interni

Duse Marzia

Dipartimento Materno-infantile e scienze urologiche - Direttore UOC Pediatria Coordinatore Scuola di Specializzazione in Pediatria "Sapienza" Università di Roma

Piacentini Giorgio

Pediatria, Università di Verona. Presidente SIMRI

Peroni Diego

UO di Pediatria, AOUP, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Doria Mattia

Pediatra di famiglia, ASL 3 "Serenissima", Chioggia (Ve). Segretario Nazionale alle attività scientifiche ed etiche della FIMP

Revisori esterni

Boner Attilio

Pediatra, Università di Verona

Ugazio Alberto Giovanni

Direttore Istituto Bambino Gesù per la Salute, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Autori

Alfaro Carlo

UOC Pediatria Ospedali Riuniti Stabiesi, Castellammare di Stabia (NA)

Barberi Salvatore

Direttore UOC Pediatria - ASST Rhodense, Rho (MI)

Becherucci Paolo

Pediatra di Famiglia - ASL Toscana centro, Firenze. Presidente Nazionale SICuPP

Bergamini Marcello

Pediatra di Famiglia, Azienda USL, Ferrara

Bernardini Roberto

Direttore Struttura Organizzativa Complessa Pediatria, Ospedale San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro

Bianchi Anna Maria

UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Biasci Paolo

Pediatra di Famiglia, ASL Nordovest Toscana. Presidente FIMP

Caffarelli Carlo

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

Caldarelli Valeria

UOC Pediatria. Azienda Unità sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia

Capristo Carlo

Responsabile UOSD Neonatologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Capuano Annalisa

Professore associato- Dipartimento di Medicina Sperimentale - Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

Cardinale Fabio

Direttore UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consorziale-Policlinico" - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari

Castronuovo Serenella

Pediatra di Famiglia Nettuno ASL Roma 6 Distretto 6 (Anzio-Nettuno). Consigliere SIMA

Cerimoniale Giovanni

Pediatra di Famiglia, ASL Latina, Minturno (LT). Consigliere SiCuPP

Chiappini Elena

Professore Associato di Pediatria AOU Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Cutrerà Renato

Responsabile U.O.C. Broncopneumologia - Area semintensiva Respiratoria - Medicina del Sonno e Ventilazione a lungo termine. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

De Castro Giovanna

Professore Aggregato Pediatria Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche Università "Sapienza" Roma

De Franciscis Luca

Medico Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Salerno

Decimo Fabio

Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

Dello Iacono Iride

UOS Pediatria ed Allergologia Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Diaferio Lucia

Università di Bari. Azienda Ospedaliero/Universitaria Policlinico-Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Bari

Di Cicco Maria Elisa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa- Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, UO Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Di Mauro Caterina

Dirigente Medico UOC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Azienda Universitaria-Ospedaliera Policlinico, Catania

Di Mauro Cristina

Specializzanda - Dipartimento di Medicina Sperimentale – Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli

Di Mauro Dora

Pediatra di Famiglia, ASL Modena, Nonantola, (MO)

Di Mauro Francesco

Pediatra, Regione Campania

di Mauro Gabriella

Specializzanda - Dipartimento di Medicina Sperimentale – Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli

Di Mauro Giuseppe

Pediatra di Famiglia, ASL Caserta - Regione Campania. Presidente Nazionale SIPPS

Falsaperla Raffaele

Direttore UOC Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Azienda Universitaria-Ospedaliera Policlinico, Catania

Fanos Vassilios

Terapia Intensiva Neonatale, AOU e Università di Cagliari, Monserrato (CA)

Ferraro Valentina

USD Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Galli Elena

UOS Immunoallergologia dell'età evolutiva. Ospedale S. Pietro, Fatebenefratelli, Roma

Ghiglioni Daniele Giovanni

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano – UOSD Pediatria Alta Intensità di Cure – Coordinatore Ambulatorio di Allergologia Pediatrica, Milano

Indinnimeo Luciana

Università degli Studi di Roma “Sapienza”, Roma

Kantar Ahmad

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi

Lamborghini Adima

Pediatra di Famiglia, ASL di Teramo Silvi (Teramo)

Landi Massimo

Pediatra di famiglia, ASL Città di Torino, Torino

Leonardi Lucia

UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma

Licari Amelia

Clinica Pediatrica degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

Lubrano Riccardo

Responsabile UOC di Pediatria e Neonatologia Ospedale Santa Maria Goretti ASL di Latina Dipartimento di Pediatria “Sapienza” Università di Roma. Presidente SIMEUP

Luciani Stefano

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

Macrì Francesco

Pediatra-Allergologo, Roma

Malventano Monica

Pediatra di Famiglia, AUSL Ferrara. Voghiera (FE)

Marseglia Gian Luigi

Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Presidente SIAIP

Martelli Alberto

Responsabile UOC Pediatria Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI) ASST Rhodense

Masini Luigi

UOC Pneumologia Pediatrica e UTSIR Dipartimento di Pediatria Specialistica AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

Midulla Fabio

Professore Associato di Pediatria Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, “Sapienza” Università di Roma

Minasi Domenico

UOC Pediatria Azienda Ospedaliera Reggio Calabria

Miniello Vito Leonardo

Responsabile Unità Operativa di Nutrizione, Università di Bari - Vice Presidente Nazionale SIPPS

Miraglia Del Giudice Michele

Professore Associato di Pediatria Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” - Responsabile IPAS Malattie dell'Apparato Respiratorio di Interesse Pediatrico - DAI Materno Infantile AOU Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Morandini Sergio Renzo

Pediatra di Famiglia, Latina, ASL Latina

Nardini Germana

Dipartimento di Scienze MedicheTraslazionali, Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Nocerino Agostino

Clinica Pediatrica ASUIUD, Udine

Novembre Elio

Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze

Pajno Giovanni Battista

Direttore UOC di Pediatria – Azienda Policlinico Universitario “G. Martino”- Messina

Paravati Francesco

Struttura Operativa Complessa di Pediatria, PO San Giovanni di Dio, Crotone

Piersantelli Cristina

Pediatra di famiglia. Allergologia pediatrica, ASL TO 1, Torino

Pozzobon Gabriella

Unità operativa Pediatria IRCCS Ospedale San Raffaele Università Vita- Salute, Milano - Presidente SIMA

Ricci Gian Paolo

Professore associato di Pediatria,
Università di Bologna "Gozzadini"
Ospedale pediatrico Policlinico S.Orsola -
Malpighi, Bologna

Santamaria Francesca

Professore associato. Dipartimento di
Scienze Mediche Traslazionali, Università
Federico II, Napoli

Simeone Giovanni

Pediatra di famiglia, ASL Brindisi,
Mesagne (BR)

Spanevello Valter

Pediatra di famiglia - Vicenza. Segreteria
scientifica nazionale FIMP

Tezza Giovanna

Pediatria, Ospedale Franz Tappeiner,
Merano (BZ)

Tosca Mariangela

Responsabile UOSD Centro Allergologia,
Ist. G. Gaslini, Genova

Turra Renato

Pediatra di famiglia, ASL To 4 Piemonte,
Caselle Torinese (TO)

Varricchio Attilio

Responsabile della UOSD di Video-
endoscopia Diagnostica e Chirurgica
delle Vie Aeree Superiori, Asl Napoli 1 -
Centro

Verga Maria Carmen

Pediatra di famiglia, ASL Salerno. Vietri
sul Mare. Segretario Nazionale SIPPS

Zanconato Stefania

Responsabile USD di Pneumologia
e Allergologia Pediatrica, Azienda
Ospedaliera di Padova

Zicari Anna Maria

Responsabile Unità Operativa Semplice
di Allergologia Pediatrica, Policlinico
Umberto I, Roma Professore Associato,
"Sapienza" Università di Roma

Società Scientifiche, Federazioni e Associazioni rappresentate

È una iniziativa di



Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una
versione integrale della Consensus e può
essere scaricato nella sua interezza dai siti
web delle Società Scientifiche coinvolte

**Nessun componente del panel ha
dichiarato alcun conflitto di interesse
relativamente all'argomento trattato né
ha ricevuto alcun compenso**

L'Appendice citata all'interno del
testo è scaricabile al seguente
link: **[https://www.sipps.it/
documenti-sipps/appendice-
consensus-intersocietaria-
corticosteroidi/](https://www.sipps.it/documenti-sipps/appendice-consensus-intersocietaria-corticosteroidi/)**

ELENCO DEGLI ACRONIMI

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology	CRSsP	Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps	HFA	Idrofluoroalcani
AAP	American Academy of Pediatrics	CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps	HPA	Asse ipotalamo ipofisi (Hypothalamic–pituitary–adrenal axis)
ABRS	Acute Bacterial Rhinosinusitis	CS	Corticosteroidi	IA	Ipertrofia Adenoidea
ACAAI	American College of Allergy, Asthma, and Immunology	CSI	Corticosteroidi Inalatori	ICAR:AR	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis.
ACTH	AdenoCorticoTropic Hormone	CSI-IND	Corticosteroidi Inalatorio-Indacaterolo	INAH	IntraNasal AntiHistamines
ADRs	Adverse Drug Reactions	CSO	CorticoSteroidi Orali	IND	IntraNasal Decongestant
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation	CSS	Corticosteroidi Sistemici	IPB	Ipratropio Bromuro
AH	AntiStaminico	DARE	Database of Abstract of Review of Effects	KGF	Keratinocyte Growth Factor
AHI	Apnea Hypopnea Index	DPI	Dry-Powder Inhaler	LABA	Long Acting Beta-Agonistic
AIC	Autorizzazione all' Immissione in Commercio	DS	Deviazione Standard	LAR	Local Allergic Rhinitis
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	EBM	Evidence Based Medicine	LG	Linee Guida
AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews	EMA	European Medicine Agency	LoE	Levels of Evidence
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	EPAG	European Pharmaceutical Aerosol Group	LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist
BSACI	British Society for Allergy & Clinical Immunology	EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	M.A.L.T.	Mucosal-Associated Lymphoid Tissue
BTS	British Thoracic Society	EVW	Episodic Viral Wheezing	MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews	FEV1	Forced Expiratory Volume in the 1st second	MD	Mean Deviation
CFC	Clorofluorocarburi	FIMP	Federazione Italiana Medici Pediatri	MDI	Metered Dose Inhalers
CI	Intervallo di Confidenza	FIMP	Federazione Italiana Medici Pediatri	MF	Mometasone Furoato
CMA Infobase	Canadian Medical Association Infobase	GH	Growth Hormone	MFNS	Mometasone Furoate Nasal Spray
CRFV	Centri Regionali di FarmacoVigilanza	GILZ	Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper	MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone	GINA	Global Initiative for Asthma	MRT	Maintenance and Reliever Therapy
CRS	Chronic RhinoSinusitis	GR	Glucocorticoid Receptors	MTW	Multiple Trigger Wheezing
		GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	N.A.L.T.	Nasal-Associated Lymphoid Tissue
		GRE	Glucocorticoid Responsive Elements	NAPT	Test di Provocazione Nasale
				NAR	Rinite Non Allergica Non-Allergic Rhinitis

NICE	The National Institute for Health and Care Excellence	SIAIP	Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica
NNT	Number-Needed-to-Treat	SICuPP	Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche
NOI	Indice di Ostruzione Nasale	SIDRIA	Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente
NZ	New Zealand	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
OAH	Oral Antihistamines	SIMA	Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza
OME	Otite Media Effusiva	SIMEUP	Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome	SIMRI	Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
OXY	Oxymetazolina	SIOP	Società Italiana di Oftalmologia Pediatrica
PAR	Perennial Allergic Rhinitis	SIP	Società Italiana di pediatria
PCRS	Pediatric Chronic RhinoSinusitis	SIPPS	Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
PEF	Picco di Flusso Espiratorio	SMD	Standardized Mean Difference
PICOs	Popolazione, Intervento, Confronto, Esito (Outcome)	STICS	STep-up Yellow Zone Inhaled CorticosteroidS
pMDI	Pressurised Metered Dose Inhalers	TC	Tomografia Computerizzata
PNLG	Programma Nazionale per le Linee Guida	TNSS	Total Nasal Symptom Score
PS	Pronto Soccorso	TOSS	Total Ocular Symptom Score
QoL	Quality of Life	VAS	Scala visuo analogica
RA	Rinite Allergica		
RCT	Randomized Control Trial		
REM	Rapid Eye Movements		
RFV	Responsabile di Farmacovigilanza		
RMP	Risk Management Plan		
RNF	Rete Nazionale Farmacovigilanza		
RR	Rischio Relativo		
RS	Revisioni Sistematiche		
RS	Rinosinusite		
RSA	RinoSinusite Acuta		
SABA	Short Acting Beta-Agonistic		
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis		

INTRODUZIONE

Questo documento è frutto di una collaborazione tra operatori di tutte le aree e affronta il tema dell'impiego appropriato degli steroidi inalatori. Un progetto ambizioso che ha incontrato non poche difficoltà e che non è in grado di dare risposte definitive a tutto, ovviamente, ma ha moltissimi pregi.

Innanzitutto la chiarezza della definizione dei contesti clinici in cui si possono utilizzare i corticosteroidi inalatori; ad esempio, wheezing (bronchite asmatiforme) ed asma prescolare nel documento sono dichiaratamente sinonimi per semplificarne l'approccio e questo è certamente arbitrario. Ovviamente wheezing ed asma non sono affatto sinonimi, ma la definizione di asma a questa età è particolarmente difficile, implica una storia e un assetto clinico-immunologico particolare, mentre il documento è e deve essere uno strumento agile che consente di affrontare il sintomo indipendentemente dalla diagnosi precisa che scaturirà dalla osservazione prospettica del bambino. In questa ottica, le differenze tra asma e wheezing sfumano.

Il secondo punto di forza è rappresentato dalla ampia e approfondita disanima della letteratura con un approccio estremamente rigoroso che ha consentito di trarre messaggi chiari ove le evidenze convergano e messaggi invece di minor forza laddove le diverse linee guida (o i dati della letteratura) non davano indicazioni univoche o addirittura davano indicazioni discordanti. Un ultimo punto, non certo di minor rilievo, è rappresentato dalla sintesi dei dosaggi degli steroidi che sono riportati nei foglietti illustrativi e i

dosaggi indicati dalle maggiori linee guida.

Nessun documento ad oggi ha affrontato specificamente un argomento tanto delicato e davvero un grande impegno è stato profuso nella sua realizzazione.

Infine va sottolineato lo sforzo per focalizzare solo l'impiego dei corticosteroidi inalatori, resistendo alla tentazione di aggiungere indicazioni per farmaci diversi dagli steroidi. Non è un documento sulla terapia dell'asma e dello wheezing, della rinite, della rinosinusite, adenoidite e laringite, ma solo un documento che sottolinea e supporta le indicazioni, non indicazioni, dosi e molecola di steroide più indicata in quella situazione clinica sulla base dei dati EBM e indipendentemente dall'impiego di altri farmaci. Questo ovviamente ha possibili limiti. Ad esempio, le molecole di corticosteroidi più nuove o meno studiate o innovativi devices hanno pochi dati di letteratura e quindi anche i consigli in merito al loro utilizzo saranno più deboli.

Questo ineliminabile limite costituisce peraltro una buona base per aumentare gli studi in merito al fine di dare ulteriori risposte: sappiamo bene che un update sarà necessario in tempi relativamente brevi, ma non brevissimi, data la straordinaria attualità della revisione sistematica.

STRUTTURA DEL DOCUMENTO

Il documento viene proposto come strumento pratico e aggiornato per il pediatra generalista (pediatra di famiglia, specialista ambulatoriale o ospedaliero) ed è stato strutturato in modo da consentire tre livelli di consultazione:

1. nella **Sintesi delle raccomandazioni** sono riportate solo le indicazioni pratiche conclusive relative ai vari capitoli ed ai vari quesiti;
2. i **capitoli** trattano l'argomento in *estenso*, sviluppano i **quesiti**, in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili, esplicitano il processo di *Evidence to Decision*, che ha portato alla formulazione delle raccomandazioni;
3. **Box, Figure e Tabelle in Appendice** consentono una rapida ricerca e consultazione dei riferimenti utilizzati, dei processi di valutazione e dei risultati.

METODOLOGIA

È stato redatto il progetto e sono stati definiti obiettivi e scopi generali del documento, tempi previsti per il raggiungimento di ogni fase, coordinamento e compiti, selezione degli argomenti da trattare, i metodi di consenso, di consultazione, di ricerca e selezione delle prove.

Il lavoro è stato suddiviso nei seguenti gruppi:

- **il gruppo di sviluppo** del documento, che ha organizzato e diretto le diverse fasi dal progetto alla stesura definitiva;
- **il panel multidisciplinare**, che ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni. Il panel è stato organizzato in gruppi di scrittura, uno per ogni capitolo, ciascuno con un proprio coordinatore;
- **il gruppo di metodologia** che ha analizzato criticamente la letteratura, estratto e tabulato i dati rilevanti;
- **il gruppo di redazione del draft**, che ha acquisito e controllato i

contributi dei gruppi di scrittura dei diversi capitoli e predisposto la bozza completa;

- **il gruppo di revisori interni**, che ha valutato la bozza finale prima della revisione esterna;

- **il gruppo di revisori esterni**.

Il gruppo di metodologia e il panel hanno effettuato incontri periodici. Le date degli incontri e tutte le versioni del documento sono state registrate.

Il panel multidisciplinare ha incluso esperti di pediatria generale e pediatri di libera scelta, di pneumologia, di otorinolaringoiatria, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia e metodologia della ricerca, di farmacologia, di infettivologia.

I membri del gruppo della Consensus sono stati indicati dalle Società scientifiche delle diverse discipline. Per raggiungere un accordo sugli argomenti selezionati sulla forza delle raccomandazioni è stato proposto il metodo **Delphi** [Boulkedid R, 2011].

Popolazione, utenza e argomenti del documento di Consensus

Il documento fornisce raccomandazioni sull'uso appropriato dei corticosteroidi inalatori in età evolutiva, nelle seguenti patologie delle basse e delle alte vie respiratorie: **wheezing (bronchite asmatica), asma bronchiale, rinite persistente allergica e non allergica, rinosinusite acuta e cronica, ipertrofia adenoidea, laringite e laringospasmo**.

Gli utilizzatori finali della Consensus sono rappresentati da pediatri (di famiglia, ospedalieri, specialisti ambulatoriali), otorinolaringoiatri, allergologi, pneumologi, infettivologi

Setting

Il documento si riferisce ad un setting sia di cure primarie che ospedaliero.

Conflitto di interesse

I membri hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse: <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2018/05/Allegato1.pdf>

Formulazione dei quesiti

I quesiti e gli outcomes sono stati identificati dai gruppi di lavoro dei diversi capitoli.

Il gruppo di metodologia ha quindi sviluppato ogni quesito strutturando i P.I.C.O.s, identificando Popolazione, Intervento/i, Confronto ed Outcomes.

I quesiti narrativi ed i P.I.C.O.s sono stati condivisi e discussi con il resto del panel adottando la metodologia GRADE.

Il panel ha identificato e classificato in termini di importanza gli outcomes: solo quelli categorizzati come *critici e importanti* sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

Ricerca delle evidenze scientifiche

La ricerca bibliografica è stata basata su un principio di selezione gerarchica.

In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS).

La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

Criteri generali d'inclusione:

- limite temporale
per le Linee Guida, ultimi 5 anni
per le Revisioni e le Revisioni sistematiche: ultimi 10 anni
per gli studi primari: nessun limite
- lingua di pubblicazione: nessun limite
- popolazione:
pazienti in età evolutiva immunocompetenti, affetti da wheezing (*bronchite asmatica*), asma bronchiale, rinite persistente allergica e non allergica, rinosinusite acuta e cronica, ipertrofia adenoidea, laringite e laringospasmo.
Eclusi pazienti con malformazioni, anomalie genetiche, comorbidità e fattori di rischio specificati per le singole patologie
- tipologia di studi:
Guidelines, Practice Guideline, Government Publications, Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Multicenter Study, Survey, Cohort Study, Longitudinal Study
- pertinenza al quesito clinico
- validità metodologica, valutata in base ai criteri minimi descritti nel capitolo "Analisi delle evidenze scientifiche".

La strategia di ricerca è stata discussa e concordata tra i metodologi.

La ricerca e la valutazione delle evidenze scientifiche sono state fatte almeno in doppio; in caso di discordanza la decisione è stata presa dopo discussione collegiale tra i metodologi.

Ricerca delle Linee Guida

1. BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, SNLG

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. EMBASE <https://www.embase.com/login>
4. UpToDate <https://www.uptodate.com>
5. Società scientifiche

Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

1. Banche dati di Revisioni Sistematiche.

Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects in Cochrane Reviews, Other Reviews, Trials

Key words. MeSH descriptor: “steroids”[MeSH Terms] OR steroids[Text Word]

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
Clinical queries
Systematic Reviews e Clinical Study

3. EMBASE <https://www.embase.com/login>

Parole chiave:

Popolazione

- “infant”[MeSH Terms] OR “child”[-MeSH Terms] OR preschool”[MeSH Terms]
- [child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim
- “Respiratory Sounds”[Mesh] OR “Asthma”[Mesh] OR “wheezing”[All Fields]
- ‘wheezing’/exp OR ‘asthma’/exp OR ‘sibilant rhonchi’
- “viral wheezing”
- (“adolescent”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms:noexp])
- ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)
- “Asthma”[Mesh] OR “Respiratory Sounds”[Mesh]
- ‘asthma’/exp OR ‘abnormal respi-

- ratory sound’/exp OR ‘wheezing’/exp OR ‘wheezing’
- “rhinitis”[MeSH Terms] OR rhinitis[Text Word]
- “Sinusitis”[Mesh] OR “chronic rhinosinusitis”[All Fields] OR “acute rhinosinusitis”[All Fields]
- ‘sinusitis’/exp OR ‘rhinosinusitis’/exp
- “adenoids”[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]
- “hypertrophy”[MeSH Terms] OR hypertrophy[Text Word]
- “hypertrophy”[MeSH Terms] OR enlargement[Text Word]
- Adenotonsillar Hypertrophy
- croup OR “acute laryngitis”) OR “Laryngitis”[Mesh]) OR laryngotracheitis) OR Laryngismus) OR “Laryngismus”[Mesh])

Intervento/Confronto

- “intranasal corticosteroids”[All Fields]
- “topic* corticosteroids”[All Fields]
- “inhalatory corticosteroids”[All Fields]
- “inhaled corticosteroids”[All Fields]
- “Adrenal Cortex Hormones”[Mesh]
- “montelukast”[Supplementary Concept] OR “montelukast”[All Fields]
- “Leukotriene Antagonists”[Mesh]
- ‘corticosteroid’/exp
- ‘leukotriene receptor blocking agent’/exp
- “leukotriene receptor antagonist”
- mometasone OR beclometas* OR Fluticasone* OR budesonide
- histamine h1 antagonists [MeSH Terms]
- “nebulizers and vaporizers”[MeSH Terms] OR Inhalation Device* [Text Word] OR Inhaler[Text Word]
- nasal steroids
- fluticasone propionate
- budesonide

Esiti

- Exacerbations requiring oral corticosteroids
- “recurrence”[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]
- symptom-free days
- asthma symptom score(Day time asthma score, Night time asthma score)
- adverse events
- linear growth
- “quality of life”[MeSH Terms] OR Quality of life[Text Word]
- “medication score*” OR “symptom score*” “complications”[Subheading] OR complications[Text Word]
- “hospitalization”[MeSH Terms] OR hospitalization[Text Word]
- “ emergency medical services”[MeSH Terms]
- “malocclusion”[MeSH Terms] OR malocclusion[Text Word]
- “adenoidectomy”[MeSH Terms] OR adenoidectomy[Text Word]
- “nasal obstruction”[MeSH Terms] OR nasal obstruction[Text Word]
- “sleep apnea syndromes”[MeSH Terms] OR sleep apnea[Text Word]
- Nasal obstruction
- obstructive sleep apnea
- OSAS—obstructive sleep apnea syndrome
- “Otitis Media with Effusion”[Mesh]) OR “Middle Ear Effusion”
- duration of acute illness [Text Word]
- rate of access to emergency department [Text Word]
- hospital admission rate [Text Word]

Stringhe di ricerca

Sono riportate in Appendice.

4. Ricerca manuale

Le ricerche sono state chiuse a dicembre 2018 per Rinite persistente

allergica e non allergica, a febbraio 2019 per Rinosinusite acuta e cronica, luglio 2019 per Wheezing, Asma, Ipertrofia adenoidea e Laringotracheite/Laringospasmo.

ANALISI DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in base a *check list* e criteri validati.

Per le Linee Guida ed i documenti di indirizzo (Position Papers, Consensus) sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: **multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni** [Grilli 2000].

Le Linee Guida incluse sono state successivamente valutate con la checklist AGREE II [Brouwers 2010].

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR 2 (Assessment of Multiple Systematic Reviews), che prevede quattro possibili valutazioni complessive: qualità alta, moderata, bassa, criticamente bassa [Shea 2017]. Criterio minimo di validità: Qualità metodologica bassa.

Per gli Studi Randomizzati, l'analisi di eventuali bias è stata effettuata con lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias" [Higgins 2011].

Per gli studi osservazionali sono state utilizzate le checklist *Newcastle Ottawa Scales* per gli studi di coorte, caso-controllo e cross-sectional [Wells 2012]. Criterio minimo di validità: assenza di bias rilevanti.

Metodo GRADE [Guyatt 2008, Schünemann 2008, Guyatt 2008].

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

Graduazione della qualità delle prove

Criteri per l'aumento (upgrading) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove	
Tipo di prove Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso	
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (directness) 4. Imprecisione o dati insufficienti (sparse data) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (publication e reporting bias) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-outcome forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-outcome molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Schema delle raccomandazioni

Valutazioni della forza della raccomandazione

Raccomandazione forte *a favore* dell'intervento

Raccomandazione debole *a favore* dell'intervento

Raccomandazione debole *contro* l'intervento

Raccomandazione forte *contro* l'intervento

Determinanti della forza della raccomandazione

1) Bilancio tra effetti desiderati e non desiderati

Una differenza ampia tra l'entità degli effetti desiderati e quella degli effetti non desiderati conferisce forza a una raccomandazione (pro o contro l'intervento). Se la differenza è piccola, la raccomandazione è debole.

2) Qualità della prova

Maggiore è la qualità della prova, più forte è una raccomandazione.

3) Valori e preferenze

Quanto più divergono i valori attribuiti e le preferenze o quanto maggiore è l'incertezza in merito a essi,

tanto maggiore è la possibilità che la raccomandazione sia debole.

4) Costi (allocazione di risorse)

Più alti sono i costi di un intervento (cioè maggiori le risorse consumate), minore è la possibilità di considerare forte una raccomandazione.

Good Practice Points

Buone prassi raccomandate sulla base dell'esperienza clinica del gruppo estensore del documento.

Tra i criteri utilizzati per l'attribuzione del livello di prova sono stati considerati: il tipo di studio (con un peso rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra gli studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione.

In sintesi, il panel ha classificato le prove disponibili in tre livelli: **"convincenti"**, **"probabili"**, **"limitate"** e in un quarto livello che raccoglie gli effetti per i quali la prova di un'associazione con le condizioni d'interesse è altamente **"improbabile"**.

Le prove classificate come **"convincenti"** e **"probabili"** sono state uti-

lizzate come base per le raccomandazioni.

Bibliografia

- Boukledir R, Abdoul H, Loustau M, et al. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6: e20476.
- Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. 2010. Available online July 5, 2010.
- Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000 Jan 8;355(9198):103-6.
- Guyatt GH et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
- Guyatt GH et al. GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-73.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Schünemann HJ et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses, 2012. Available from: http://www.ohrica.com/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

WHEEZING IN ETÀ PRESCOLARE

I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo del wheezing in età prescolare?

1. Per il loro profilo di efficacia e sicurezza in età prescolare, i CSI possono essere utilizzati nella prevenzione del wheezing, in caso di episodi frequenti (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
2. In età prescolare, i CSI rappresentano il farmaco di prima scelta sia per la prevenzione di wheezing persistente, che per la prevenzione del wheezing virale ricorrente di grado moderato o grave (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).
3. In caso di episodi meno frequenti ma gravi, anche in mancanza di una diagnosi certa, deve essere tentato un trial di terapia di fondo con CSI (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva forte).
4. I bambini in terapia continuativa con CSI devono essere sempre monitorati ed il farmaco deve essere utilizzato al dosaggio efficace più basso possibile (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia di fondo

5. Indipendentemente dalla durata della terapia con CSI, si raccomanda una prima valutazio-

ne della sua efficacia già dopo 4-8 settimane, per evitare, in caso di insuccesso o qualora la tosse cambi caratteristiche o duri di più, che il paziente rimanga inutilmente nella rischiosa condizione di sintomi non controllati (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).

6. Lo *step-down* della terapia è consigliato dopo almeno 3 mesi di controllo dei sintomi, cioè dopo che il paziente sia da almeno 3 mesi asintomatico (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva debole).
7. Se il paziente è in terapia con dosi di CSI medie o alte, si raccomanda di ridurre il dosaggio progressivamente, in base al contesto ed ai fattori di rischio (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).
8. Si può proporre di ridurre la dose di CSI del 25-50% ogni 3 mesi (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva debole).

Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI?

9. Nei bambini in età prescolare, con wheezing intermittente o wheezing virus-indotto ricorrente moderato-grave, si potrebbe utilizzare la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio per 7-10 giorni ai primi segni di infezione respiratoria (Qualità delle evidenze

moderata. Raccomandazione positiva debole).

10. In assenza di dati sulla sicurezza a lungo termine, per il potenziale rischio derivante dal loro sovrautilizzo, nei bambini in età prescolare con episodi di wheezing virus-indotto molto frequenti, la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio deve essere sospesa se gli episodi non si riducono di frequenza (<1/bimestre) (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione negativa forte).
11. I bambini in età prescolare in terapia con CSI intermittente ad alto dosaggio devono essere sempre attentamente monitorati (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).

*Per i dosaggi dei farmaci si rimanda all'Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 1-9

ASMA

È appropriata la somministrazione di CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma intermittente?**È appropriato l'aumento del dosaggio dei CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma persistente già in terapia di fondo?**

12. I corticosteroidi per via inalatoria (CSI) non dovrebbero essere assunti in alternativa o in aggiun-

ta agli steroidi sistemici (CSS) in corso di un attacco acuto d'asma moderato-grave. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione negativa debole).

13. Nei bambini già in trattamento di fondo con CSI, non è necessario aumentarne il dosaggio in corso di attacco acuto (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione negativa debole).

14. Nei bambini che non assumono CSI come *controller* (Step 1), in corso di asma acuto lieve o moderato che non regredisce entro la prima ora con SABA in monoterapia, si possono aggiungere i CSI in alternativa ai CSS. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole). In caso di insuccesso (peggioramento dell'asma), i CS dovranno essere prontamente somministrati per via sistemica. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).

*Per i dosaggi dei farmaci si rimanda all'Appendice - Csi nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 1-9

Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?

15. Nei bambini di età superiore ai 5 anni, con asma non controllato da dosaggi bassi di CSI, è possibile procedere con lo Step-up aggiungendo ai CSI un LABA o un LTRA (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione positiva debole). È possibile il raddoppio della dose dei CSI in caso di fallimento dell'add-on con LABA

o LTRA. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole).

16. Nei bambini con asma persistente non controllato da bassi dosaggi di CSI non devono essere utilizzati i CSI ad alte dosi con somministrazione intermittente. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione negativa forte).

*Per i dosaggi dei farmaci si rimanda all'Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 1-9. Durata della terapia: Raccomandazioni # 5-6-7-8.

RINITE PERSISTENTE

In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?

17. Per il livello di efficacia ed il profilo di sicurezza, i CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta nella rinite persistente allergica, sia stagionale che perenne, rispetto all'utilizzo degli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), degli antistaminici orali e degli antileucotrienici (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).

18. I CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta anche nella rinite persistente non allergica, rispetto agli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), agli antistaminici orali ed ai decongestionanti nasali che si sono dimostrati inefficaci. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).

È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?

19. L'associazione CSI-antistaminico intranasale (INAH) potrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico, né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).

20. L'associazione CSI-antistaminico orale non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico orale né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).

21. L'associazione CSI - anticolinergico topico può essere indicata nei pazienti affetti da rinite allergica con rinorrea acquosa persistente (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).

22. L'associazione CSI-decongestionanti nasali non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite allergica e non allergica con persistente ostruzione nasale. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia con CSI

1. Beclometasone (336 µg/d o 400 µg/d) due volte al dì, budesonide (400 µg/d) due volte al dì.
2. Fluticasone propionato spray nasale soluzione acquosa (200µg /d) una volta.
3. Fluticasone furoato spray, 1

spruzzo per narice 2 volte al giorno.

4. Mometasone furoato spray nasale (200 µg/d) una volta al giorno.
5. Fluticasone-azelastina 50/137µg, 1 spruzzo per narice mattina e sera.

La durata della terapia è in relazione alla patologia.

RINOSINUSITE ACUTA E CRONICA

È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite acuta?

23. I CSI potrebbero essere indicati nella terapia della rinosinusite acuta in monoterapia o in aggiunta alla terapia antibiotica sistemica (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

1. Fluticasone spray nasale, 1 puff per 2 volte al giorno (intervento) per 14 gg.
2. Fluticasone propionato: irrigazione nasale a bassa pressione di 120 mL di NaCl 0.9% + Fluticasone propionato 400 mg (gocce nasali) per 2 volte al giorno per 3 settimane.
3. MFNS (mometasone furoato) 2 volte al giorno per una dose totale di 400 µg o 800 µg.
4. Budesonide 50 µg 2 volte al giorno per narice come spray nasale.

È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite cronica?

24. I CSI possono essere indicati nella terapia della rinosinusite cronica anche in età pediatrica

ed adolescenziale, soprattutto nei pazienti senza polipi nasali e/o sottoposti ad intervento chirurgico. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Non ci sono prove sufficienti per suggerire che i diversi tipi di molecola di corticosteroidi o spray vs. aerosol abbiano effetti diversi.

Le dosi più basse hanno un'efficacia simile e meno effetti collaterali.

IPERTROFIA ADENOIDEA

Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidica?

25. I CSI possono essere considerati nei bambini con ipertrofia adenoidica di grado moderato/grave:

- a. per il trattamento delle apnee ostruttive del sonno di grado lieve/moderato (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
- b. per la riduzione dell'ipertrofia adenoidica (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).
- c. per il miglioramento dei sintomi da ostruzione nasale (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).

26. Nei bambini con ipertrofia adenoidica e OME, i CSI non sono raccomandati per la terapia dell'OME. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Riduzione apnee e indice AHI

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato spray, 50 µg per narice 2 volte al giorno per la prima settimana, seguito da 50 µg per narice 1 volta al giorno per le restanti 5 settimane.
3. Budesonide spray nasale, 32 µg per narice 1 volta al giorno per 6 settimane, washout di 2 settimane, 2° ciclo di terapia di 6 settimane.

Riduzione adenoidectomia

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 12 settimane.
2. Budesonide nebulizzata endonasale 1 mg/2 ml per 1 volta/die per 2 sett. + spray 128 µg/die per 12 settimane.

Riduzione score sintomi

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato spray 50 µg per narice mattina e sera per 12 settimane.
3. Beclometasone spray 50 µg, 2 spruzzi per narice mattina e sera per 4 settimane, poi 1 spruzzo per narice mattina e sera per 24 settimane.

Riduzione ipertrofia adenoidica

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato spray 50 µg in ciascuna narice mattina e sera per 12 settimane.

**LARINGOTRACHEITE.
LARINGOSPASMO (CROUP)**

È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia della laringotracheite (laringite acuta infettiva)?

28. I bambini con laringotracheite virale non dovrebbero essere trattati con CSI. (Opinione di esperti. Raccomandazione negativa debole).

È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?

29. Nei bambini con croup moderato-lieve possono essere somministrati i CSI, specificamente budesonide per via aerosolica a dosaggio elevato (Qualità delle evidenze bassa. Racco-

mandazione positiva debole)

30. Nei bambini con croup moderato-grave, il corticosteroide non dovrebbe essere somministrato per via inalatoria ma preferenzialmente per via sistemica. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).

31. Nel croup grave non si raccomanda di utilizzare la budesonide nebulizzata in monoterapia come alternativa all'adrenalina (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa forte).

32. Nei bambini con croup moderato-grave non è raccomandato associare la budesonide per via aerosolica agli steroidi per via sistemica (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione

negativa forte).

33. Nei bambini con croup non è raccomandata la terapia con fluticasone o beclometasone aerosol dosati somministrati con distanziatore. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole). Non esistono evidenze su altri CSI e neppure su modalità di somministrazione diverse dalla nebulizzazione, pertanto, non se ne raccomanda l'utilizzo (Opinione di esperti. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Budesonide con nebulizzatore 2 mg in 4 ml in singola somministrazione.

ASPETTI FARMACOLOGICI DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI

1. Le molecole

Il cortisolo (o idrocortisone) è il principale glucocorticoide naturale ed è prodotto, in risposta alla produzione ipofisaria di ACTH, dalla zona fascicolata della porzione corticale del surrene.

La struttura chimica del cortisolo è rappresentata dal nucleo ciclopentanoperidrofenantrene a 21 atomi di carbonio. Al fine dell'attività biologica, le caratteristiche strutturali essenziali (figura 1) sono rappresentate da:

1. gruppo carbonilico (C=O) in posizione 3 e 20;
2. doppio legame tra gli atomi di carbonio in posizione 4 e 5;
3. gruppo idrossilico (OH) sull'atomo di C in posizione 11 β ;
4. sull'atomo di C in posizione 17 una catena laterale di due atomi di carbonio in β e un gruppo idrossilico in α ;
5. un radicale metilico (CH₃) in posizione β agli atomi di carbonio 10 e 13.

Tutti i glucocorticoidi di sintesi derivano da modificazioni chimiche alla struttura del cortisolo. Tali modificazioni hanno prodotto composti di sintesi che presentano un'elevata

attività antinfiammatoria e una trascurabile azione mineralcorticoide. Tuttavia, per tali molecole, insieme all'attività antinfiammatoria, persistono gli effetti sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi, in quanto mediati presumibilmente dallo stesso recettore. Ne sono un esempio *prednisolone*, ottenuto mediante l'introduzione di un doppio legame tra il C-1 e il C-2, e *triamcinolone* che, in aggiunta al *prednisolone*, presenta un atomo di fluoro sul C-9 α . Inoltre, *betametasone* e *desametasone* presentano un atomo di fluoro sul C-9 α e un gruppo metilico sul C-16 (in α nel *desametasone* e in β nel *betametasone*). Questi composti di sintesi possiedono non solo un'emivita maggiore rispetto al cortisolo, ma anche una maggiore attività antinfiammatoria.

Allo scopo di incrementare la lipofilia di queste molecole e permettere la somministrazione per via locale con minimizzazione degli effetti sistemici, sono state introdotte nuove molecole che presentano un'esterificazione sul C in posizione 17. La maggiore lipofilia, infatti, consente al farmaco impiegato di agire di-

rettamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia per via orale o parenterale. Ad oggi, sono disponibili sul mercato otto diversi steroidi inalatori (figura 2): *beclometasone dipropionato*, *budesonide*, *ciclesonide*, *flunisolide*, *fluticasone furoato*, *fluticasone propionato*, *mometasone furoato* e *triamcinolone acetonide*. Nello specifico, *triamcinolone acetonide* e *betametasone dipropionato* sono esempi di molecole con esterificazione in C-17, mentre *mometasone furoato* e *fluticasone propionato* sono esempi di esteri di glucocorticoidi carbossilati in C-21.

Tali caratteristiche strutturali conferiscono a questi composti un profilo farmacocinetico diverso rispetto a quello dei glucocorticoidi somministrati per via sistemica. Nello specifico, l'affinità recettoriale, la lipofilia, la biodisponibilità, il tempo di permanenza polmonare, il legame con le proteine plasmatiche, il volume di distribuzione, il metabolismo, l'emivita plasmatica e la clearance sono tutti fattori in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza degli steroidi inalatori.

1.1 Meccanismo d'azione

Le azioni fisiologiche dei glucocorticoidi si esplicano attraverso un meccanismo di tipo genomico ed uno di tipo non genomico. L'effetto genomico viene espletato attraverso l'interazione con i recettori citoplasmatici per i glucocorticoidi (*Glucocorticoid Receptors*, GR) e determina la regolazione sia in modo positivo che negativo della sintesi di proteine nelle cellule bersaglio. Gli effetti indotti dalla via genomica dipendono dalla trascrizione di proteine con azione anti-infiammatoria (*trans-attivazione*) e dall'inibizione della produzione e/o della funzione di proteine pro-infiammatorie (*trans-repressione*) (figura 3). Tale

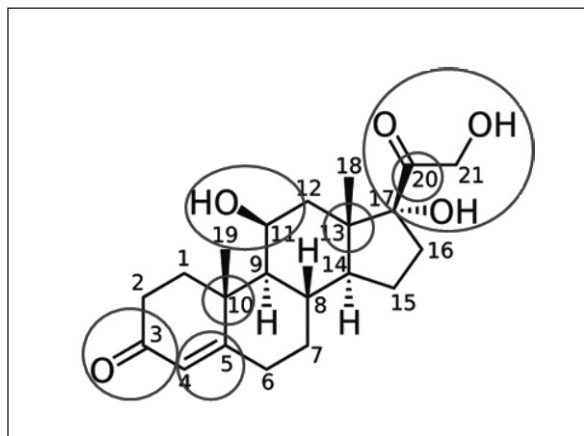


Figura 1. Struttura del cortisolo

rettamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia per via orale o parenterale. Ad oggi, sono disponibili sul mercato otto diversi steroidi inalatori (figura 2): *beclometasone*

La quasi totalità delle azioni conosciute dei glucocorticoidi sono mediate dall'isoforma α (GR_{α}) del recettore [Hossny et al. 2016]. Dall'interazione del farmaco con il recettore si forma un complesso glucocorticoide-recettore che porta alla formazione di omodimeri che traslocano nel nucleo dove interagiscono con specifiche sequenze di DNA (*Glucocorticoid Responsive Elements*, GRE) situate nelle regioni regolatrici di specifici geni. Questo meccanismo altera la velocità di trascrizione causando induzione o repressione genica, al fine di minimizzare il processo infiammatorio (vedi APPENDICE CSI WHEEZING E ASMA Tabella 1). Nello specifico, i glucocorticoidi sono in grado di inibire la sintesi e il rilascio dei mediatori dell'infiammazione, come le citochine, e, in tal modo, bloccano l'attivazione, la migrazione e la proliferazione di tutte le cellule coinvolte nella risposta infiammatoria. Inoltre, tali farmaci possono sopprimere l'infiammazione au-

mentando la sintesi di proteine antinfiammatorie, come l'annessina 1, che stimola l'apoptosi delle cellule infiammatorie, e la *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) fosfatasi-1, che può inibire la fosfolipasi A2 citosolica attivata dalla fosforilazione da parte di MAP kinasi. Un altro meccanismo importante ai fini dell'attività antinfiammatoria di tali farmaci consiste nell'aumento dell'espressione di I κ B e del *glucocorticoid-induced leucine zipper* (GILZ) che, a loro volta, inibiscono il complesso proteico NF- κ B. Poiché occorre tempo per modificare l'espressione genica e la sintesi proteica, la maggior parte degli effetti genomici dei glucocorticoidi non è immediata ma si manifesta dopo diverse ore.

Tuttavia, i glucocorticoidi possono agire anche tramite un effetto non genomico, molto più rapido, basato su una rapida vasocostrizione locale a livello della mucosa delle vie aeree, e in virtù del quale, in caso di infezione respiratoria, l'uso dello steroide ad alto dosaggio nella fase iniziale può risultare utile. Alcuni di questi effetti possono essere dipendenti dal legame del farmaco con i recettori GR e mediati da proteine con attività kinasica che fanno parte del complesso macromolecolare del recettore citoplasmatico. Altri effetti rapidi, invece, possono essere indipendenti dal recettore GR e possono derivare dall'interazione specifica dei glucocorticoidi con strutture recettoriali di membrana o dall'interazione non specifica con le membrane cellulari [Horvath et al. 2006].

È importante sottolineare che gli effetti non genomici non sono solo responsabili dell'insorgenza degli effetti rapidi dei glucocorticoidi ma

sinergizzano con gli effetti genomici per ottenere gli effetti finali di questi farmaci. Grazie a tali meccanismi i glucocorticoidi sono i più potenti farmaci antinfiammatori attualmente disponibili.

2. La farmacocinetica

Non tutti gli steroidi inalatori sono uguali, in quanto molteplici fattori, tra cui le modificazioni nella struttura chimica e l'utilizzo di diversi sistemi di erogazione, possono influenzare in modo significativo la farmacocinetica e la farmacodinamica di tali farmaci. Pertanto, il confronto tra le proprietà farmacocinetiche dei vari steroidi inalatori fornisce uno strumento valido per valutare la loro efficacia e sicurezza. In aggiunta, tale confronto risulta ancora più rilevante alla luce delle diverse caratteristiche che intercorrono tra adulti e bambini in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione [Fernandez et al. 2011]. Al fine di minimizzare gli eventi avversi a livello sistemico, uno steroide inalatorio "ideale" dovrebbe possedere una bassa biodisponibilità orale, un elevato legame alle proteine plasmatiche e una buona clearance. *Mometasone furoato*, *ciclesonide* e *fluticasone propionato* possiedono tali caratteristiche [Padden et al. 2008].

Un parametro importante da considerare al fine di determinare le proprietà farmacocinetiche degli steroidi inalatori è quello della biodisponibilità. Quando si parla di biodisponibilità degli steroidi inalatori, bisogna tener presente che, dopo l'inalazione del farmaco, solo una frazione tra il 10% e il 20% entra nel tratto respiratorio e si deposita nelle vie aeree (biodisponibilità polmonare), mentre una larga parte

della dose inalata (80-90%) si deposita nel cavo orofaringeo e viene assorbita per via orale attraverso il fegato per poi entrare nella circolazione sistemica (biodisponibilità orale). La somma di queste due biodisponibilità dà luogo alla cosiddetta "biodisponibilità sistemica". Tra i vari steroidi inalatori, il *fluticasone propionato* non possiede una biodisponibilità sistemica, di conseguenza il suo effetto farmacologico si esplica principalmente a livello locale e quindi a livello delle vie aeree superiori e inferiori. Anche quando si considera l'emivita dei glucocorticoidi inalatori bisogna considerare la distinzione tra l'emivita del farmaco nelle vie aeree e quella plasmatica; *fluticasone propionato*, ad esempio, possiede un'emivita plasmatica di 8 ore e un'emivita a livello delle vie aeree pari a 14 ore.

Il *legame farmaco-proteico* è un altro importante parametro da considerare dato che solo la quota libera di farmaco è in grado di esplicare l'azione biologica. Pertanto, un elevato legame farmaco-proteico è in grado di ridurre l'azione sistemica del farmaco.

Nei più recenti studi clinici è stato evidenziato che *beclometasone dipropionato*, *budesonide* e *fluticasone propionato* hanno tutti un 10% di quota di farmaco libero e quindi limitati effetti sistemici [Daley-Yates et al. 2015].

Infine, in base al grado di lipofilia, e cioè in rapporto alla loro maggiore o minore capacità di attraversare la membrana cellulare e raggiungere così il loro recettore citoplasmatico, gli steroidi inalatori possono essere classificati nel seguente modo: *fluticasone furoato* >> *mometasone furoato* ≥ *fluticasone propionato* > *triamcinolone acetonide* >> *bu-*

desonide ≥ *ciclesonide* > *flunisolide* ≥ *beclometasone dipropionato* [Daley-Yates et al. 2015].

3. La potenza, la dose equivalenza e l'indice terapeutico

Gli steroidi inalatori sono abbondantemente utilizzati nella pratica clinica in età pediatrica. Attualmente rappresentano la terapia di elezione nel trattamento dell'asma bronchiale, grazie alla loro potente azione antinfiammatoria.

I principali fattori che influenzano l'efficacia di uno steroide inalatorio sono la potenza, l'efficienza del dispositivo di inalazione e il tempo di permanenza del farmaco a livello polmonare. Quest'ultimo è, a sua volta, dipendente dal grado di lipofilia della molecola. Infatti, in base alla loro bassa idrosolubilità, *fluticasone furoato*, *fluticasone propionato* e *mometasone furoato* rappresentano i farmaci che si dissolvono con maggiore lentezza, con conseguente maggiore durata dell'azione antinfiammatoria sul loro sito d'azione. Tale effetto si riflette sul regime di dosaggio giornaliero, in quanto gli steroidi inalatori con un tempo di permanenza polmonare più lungo richiederanno una singola somministrazione giornaliera, mentre quelli con un tempo di permanenza polmonare più breve dovranno essere somministrati due o tre volte al giorno. Tuttavia, la scelta del dosaggio più appropriato dipende anche dall'efficienza dei dispositivi di inalazione e dal loro corretto utilizzo. Poiché per tutti i glucocorticoidi le azioni fisiologiche si esplicano attraverso un meccanismo di tipo recettoriale, la farmacodinamica degli steroidi inalatori è influenzata in modo significativo dall'affinità recettoriale. Tutto ciò si traduce in

termini di potenza, in quanto maggiore è l'affinità al recettore dei glucocorticoidi, maggiore sarà l'effetto farmacologico a livello dell'organo bersaglio. Il vantaggio di una maggiore potenza consiste nel fatto che è necessaria una dose inferiore di farmaco per via inalatoria per occupare lo stesso numero di recettori dei glucocorticoidi nelle vie aeree. Tuttavia, è importante sottolineare che non sempre una maggiore affinità recettoriale rappresenta un vantaggio, in quanto a questa è spesso correlata ad una maggiore tossicità [Padden et al. 2008]. In particolare, rispetto a *desametasone*, utilizzato come parametro di riferimento, *fluticasone* ha un'affinità recettoriale per il recettore dei glucocorticoidi maggiore di 18 volte, *beclometasone 17-monopropionato* di 13 volte e *budesonide* ha un'affinità relativa di circa 12 volte. La potenza può influenzare relativamente l'indice terapeutico di tali farmaci; infatti, gli steroidi inalatori possiedono un buon indice terapeutico, in quanto la somministrazione per via inalatoria consente il raggiungimento di alte concentrazioni di farmaco a livello delle vie aeree riducendo l'insorgenza di eventi avversi a livello sistemico. In linea generale si può affermare che gli steroidi inalatori con maggiore potenza, maggiore permanenza a livello polmonare, bassa biodisponibilità orale e elevata clearance sistemica (*ciclesonide*, *fluticasone furoato*, *fluticasone propionato* e *mometasone furoato*) hanno il più alto indice terapeutico [Daley-Yates et al. 2015].

3.1 Wheezing (Bronchite asmatica) e Asma bronchiale: le dosi degli steroidi inalatori nelle varie età

3.1.1 Documenti d'indirizzo

Non ci sono indicazioni univoche sui dosaggi dei CSI nella terapia di fondo del Wheezing e dell'asma bronchiale nei più importanti documenti d'indirizzo per le diverse fasce di età [BTS/SIGN Asthma children guidelines 2019, NICE 2017, GINA 2019] (vedi Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 2-6).

Per quanto riguarda la differenza di efficacia tra le diverse molecole di CSI, nelle BTS/SIGN è riportato:

- Beclometasone e Budesonide vengono considerati approssimativamente equivalenti nella pratica clinica, anche se vi possono essere variazioni a seconda del device utilizzato per la somministrazione.
 - Fluticasone propionato avrebbe la stessa efficacia di Beclometasone e Budesonide a metà del dosaggio.
 - Mometasone sembra garantire uguale effetto clinico a Beclometasone e Budesonide a metà del dosaggio.
 - Non viene stabilita la dose esatta equivalente di Fluticasone furoato.
- Non viene, invece, affrontato il tema della sicurezza per singola molecola. I dosaggi indicati dalle LG NICE 2017 sono mutuati dal report GINA e sono il punto di partenza per la stratificazione delle evidenze nella linea guida; tuttavia, in entrambi i documenti non viene affrontato il tema della differenza di efficacia e/o sicurezza tra le diverse molecole.

Le tabelle inserite nel report GINA 2019 non sono tabelle di equivalenza, ma di comparazione clinica stimata. Le categorie "bassa", "media" e "alta" riferite alla dose si basano su dati derivati da studi pubblicati, compreso il confronto diretto tra

molecole quando disponibile. Le dosi possono essere specifiche per ogni Paese a seconda dei requisiti di registrazione. La maggior parte dei benefici clinici da CSI è osservabile alle basse dosi, ed una chiara evidenza della relazione dose-risposta è raramente disponibile entro il *range* delle dosi valutate a scopo di registrazione del farmaco. Per i bambini di età <5 anni le “basse” dosi sono definite come la dose che non è associata ad eventi avversi rilevanti nei trial che includono dati sulla sicurezza.

Le “alte” dosi sono definite in modo arbitrario ma, per la maggior parte dei CSI, sono quelle il cui uso prolungato è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi sistemici. Per le diverse preparazioni, le informazioni fornite dal produttore devono essere valutate attentamente; i prodotti contenenti la stessa molecola possono non essere clinicamente equivalenti.

Nella pratica clinica, la scelta del farmaco, del dispositivo e della dose si deve basare sulla valutazione del controllo dei sintomi, dei fattori di rischio, sulle preferenze del paziente e su questioni pratiche (costi, capacità d'uso del dispositivo ed aderenza). Numerose evidenze scientifiche sostengono che il trattamento con steroidi inalatori ad alte dosi non sia vantaggioso; infatti, la curva dose-risposta di questi farmaci è relativamente piatta ed il rischio di effetti sistemici indesiderati aumenta in misura proporzionale all'aumentare della dose [Hossny E et al. 2016].

3.1.2 Differenze tra le linee guida

Esistono delle differenze tra le LG NICE 2017 e BTS/SIGN 2019 in merito a:

1. la classificazione dei dosaggi dei corticosteroidi inalatori (CSI) nei bambini;
2. il range di età pediatrica dei pazienti con asma;
3. la classificazione della potenza delle varie molecole di CSI.

Nello specifico:

1. In merito ai dosaggi, le LG NICE 2017 sono in linea con GINA 2019 nel categorizzare le dosi di CSI per l'età pediatrica in basse (*low*), medie (*medium*) e alte (*high*) dosi. Al contrario, le LG BTS/SIGN 2019 classificano le dosi in molto basse (*very low*), basse (*low*) e medie (*medium*), specificando le dosi dei CSI più comunemente usati.
2. In merito al *range* d'età, le LG NICE 2017 definiscono l'età pediatrica come bambini di età <16 anni, mentre sia per BTS/SIGN 2019 che per GINA 2019 i bambini appartengono al gruppo di età <12 anni; oltre i 12 anni, la gestione farmacologica dell'asma con i CSI è uguale a quella dell'età adulta (in linea con i criteri di inclusione di molti studi farmacologici eseguiti nella popolazione adulta).
3. Il Fluticasone è generalmente considerato due volte più potente del Beclometasone. Nonostante ciò, nella tabella di dose-equivalenza le LG NICE 2017 e GINA 2019 considerano equivalenti (o più alte) le dosi di Fluticasone propionato e Beclometasone; allo stesso modo, Budesonide e Fluticasone sono categorizzati come equipotenti.

Nel Compendio Medico Inglese, le caratteristiche della molecola Fluticasone riportano chiaramente che “i medici prescrittori devono essere consapevoli del fatto che il Fluticasone propiona-

to è efficace quanto altri steroidi inalatori a circa metà della dose giornaliera in microgrammi”; in linea con questo, le LG BTS/SIGN 2019 consigliano che, per evitare il sovradosaggio, la dose di Fluticasone dovrebbe essere la metà di quella di Beclometasone (vedi Appendice - Csi nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 7-8).

Un'altra importante differenza pratica è che le LG BTS/SIGN 2019 raccomandano che i bambini con dosi di CSI media “dovrebbero” essere seguiti da un pediatra specialista per tutta la durata del trattamento. NICE 2017 consiglia solo di “considerare” la valutazione di un sanitario con esperienza nel trattamento dell'asma nei bambini tra i 5 e i 16 anni con asma non controllata in terapia con dosi medie di CSI + LABA.

3.1.3 CSI in età pediatrica in Italia

Per la terapia delle patologie respiratorie in età pediatrica in Italia sono disponibili alcuni CSI con diverse indicazioni e soprattutto con differenti limiti di impiego rispetto all'età. In particolare, una recente disamina [Brand PL 2014] ha identificato le molecole autorizzate in età prescolare e la relativa dose minima consigliata (vedi Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 1-9).

In Appendice sono riportati anche i CSI come monocomponenti somministrati disponibili in Italia ed i corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico per pazienti di età >5 anni (vedi Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabella 10).

4. Modalità di somministrazione dei CS per via inalatoria

La modalità di somministrazione dei CS più utilizzata per il trattamento delle malattie respiratorie è la terapia inalatoria, dal momento che permette di somministrare i farmaci direttamente nel lume delle vie aeree, bypassando il circolo sistemico: in tal modo si ottengono gli stessi risultati, più rapidamente e con dosaggi inferiori di farmaco e ridotto rischio di eventi avversi.

4.1 CS ed aerosol

I CS per via inalatoria sono disponibili in formulazione di *soluzione*, ovvero di miscela omogenea in un solvente liquido, o di *sospensione*, ovvero di miscela di particelle insolubili disperse in un solvente liquido. Attualmente sono disponibili sul mercato diverse tipologie di *device*, ciascuno in grado di erogare un aerosol con particelle di dimensioni e omogeneità diversa e con una propria modalità di impiego che deve essere accuratamente illustrata al paziente e ai genitori e verificata durante ogni controllo clinico: le attuali evidenze dimostrano che i vari *device* possono essere ugualmente efficaci, ma solo se utilizzati nel modo corretto [Gardenhire DS 2017].

Nel momento in cui si decide di prescrivere un CS per via inalatoria, la scelta del dispositivo dovrà sempre tener conto delle caratteristiche del *device*, della molecola desiderata e anche delle preferenze del paziente, allo scopo di ottenere la miglior *compliance* possibile. È necessario ricordare che la dimensione delle particelle dell'aerosol determina la loro deposizione nei diversi distretti delle vie aeree: particelle di diametro $>5 \mu\text{m}$ tendono a depositarsi

nell'orofaringe per impatto inerziale e ad essere assorbite o deglutite potendo poi entrare nella circolazione sistemica, mentre quelle di diametro $<1 \mu\text{m}$ hanno una maggiore probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli e/o di essere espirate. Di conseguenza, per il trattamento delle vie aeree inferiori è necessario che l'aerosol abbia valore di diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD, ovvero il parametro statistico che indica che l'aerosol è composto per metà da particelle di diametro superiore e per metà di diametro inferiore del valore indicato) compreso tra 1 e $5 \mu\text{m}$ [Rubin BK 2010, Dolovich MB, 2011, Van Den Berge M, 2013].

4.1.1 I dispositivi per la nebulizzazione tradizionale

La nebulizzazione dei CS è un approccio terapeutico diffuso, ma spesso praticato in modo empirico a causa della mancanza di una chiara evidenza scientifica (*evidence-based*) della quantità di farmaco erogato e dell'assenza di apparecchi specifici per ogni farmaco. Inoltre, chi abitualmente prescrive CS per nebulizzazione spesso non prende in considerazione le caratteristiche relative al *device* ed il farmaco impiegato (*drug device matching*). C'è il rischio di rendere la terapia poco efficace e aumentare il rischio di errori terapeutici [O'Callaghan C et al. 1999].

Fino a pochi anni fa i nebulizzatori erano considerati costosi, ingombranti, rumorosi, scomodi da gestire, oltre che relativamente inefficienti [Niven RW e al. 1996.]. Tuttavia, le recenti innovazioni tecnologiche introdotte hanno contribuito ad aumentare l'efficienza dell'erogazione dei farmaci portando ad

una nuova generazione di dispositivi con elevata facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI [Dhand R. 2010] e con un grande potenziale terapeutico che deve ancora essere applicato alla clinica [Lass JS et al. 2006].

Tali dispositivi hanno un costo più elevato ma consentono un maggior risparmio di farmaci ed un'elevata efficacia con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti.

È evidente che una sospensione in genere sia più difficile da nebulizzare rispetto ad una soluzione e che i nebulizzatori ad ultrasuoni non possono essere utilizzati per nebulizzare sospensioni [Nikander K et al. 1999].

L'impatto delle nuove tecnologie di nebulizzazione "intelligenti" (*smart nebulizers*), come per esempio i nebulizzatori con tecnica *mesh* potrebbero offrire alternative reali ai pMDI e DPI per la somministrazione di alcuni CS, specialmente in età pediatrica [Pritchard JN 2017]. Gran parte degli studi sulla nebulizzazione dei CS è relativa ai nebulizzatori pneumatici tradizionali (open vent e breath enhanced open-vent) mentre gli studi sulla erogazione con tecnica *mesh* sono limitati alla budesonide [Amani A et al. 2016]. Numerosi studi sull'erogazione di CS dai nebulizzatori sono di bassa qualità (*low quality*) a causa delle inadeguate tecniche di determinazione del farmaco erogato come ad esempio il laser *diffraction systems* [Brittain et al. 2003]. Tenendo presente che la maggior parte degli steroidi è in forma di sospensione e non di soluzione, le informazioni ottenute con la tecnica laser risultano ingannevoli [Terzano C et al 2007]. Infatti, molte particelle erogate du-

rante la nebulizzazione, se misurate in questo modo, possono non contenere il farmaco. Sono invece da preferire i metodi con *impaction devices*, considerati idonei per la valutazione delle dimensioni delle particelle nebulizzate dei farmaci in sospensione [European Pharmaceutical Aerosol Group (EPAG) Nebulizer Sub-Team: Assessment of Proposed European Pharmacopeial 2006]. Tra gli *impaction devices* figurano i *Next Generation Impactor*, *Multi Stage Liquid Impinger*, *Andersen Cascade Impactor* e *Twin Impinger* [Mitchell J et al. 2004]. Nell'*impaction devices* l'aerosol passa attraverso una serie di camere, connesse tra loro, ciascuna contenente una piastra su cui si depositano le particelle. Le particelle più piccole riescono a raggiungere l'ultima camera. Ogni piastra delle camere contiene diluente per dissolvere le particelle del farmaco che si depositano. La quantità del farmaco e sua rispettiva grandezza raccolta in ogni parte viene misurata mediante adeguata procedura. L'uso dei nebulizzatori per la somministrazione di alcuni CS ha dei vantaggi. Negli inalatori di polvere secca (DPI) infatti i CS sono solitamente inalati in forma di microcristalli, che si devono disciogliere nel muco epiteliale. Un CS deve pertanto essere sufficientemente idrosolubile così da evitare di essere rimosso con il meccanismo della clearance mucociliare prima della sua completa solubilizzazione [Wiedmann TS et al. 2000]. Le goccioline di aerosol generate dai nebulizzatori si uniscono al liquido bronco-alveolare con maggiore facilità rispetto a quelle emesse dai DPI in microcristalli DPI, poiché sono disciolte in un diluente. Inoltre, le goccioline liquide hanno la

tendenza a spandere sotto l'azione della forza di tensione superficiale in una vasta superficie polmonare [Grotberg JB 1994]. Il contributo di questi meccanismi sulla farmacocinetica degli CSI deve essere ancora completamente chiarito.

La scelta della formulazione dei CS da nebulizzare deve inoltre considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco. Senza informazioni sul diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) del farmaco e sulla percentuale delle particelle respirabili erogate, la dose inalata non può essere nota e i risultati degli studi clinici possono non essere esplicativi.

Uno studio suggerisce che la dispersione del farmaco nella miscela del nebulizzatore, il comportamento del farmaco durante la nebulizzazione o il pattern respiratorio del bambino attraverso il nebulizzatore possa avere un effetto significativo sulla quantità di farmaco erogato dalle sospensioni e che questo non è prevedibile [O'Callaghan C et al. 2014].

I prescrittori, i ricercatori e le agenzie regolatorie devono avere informazioni sulla dose prescritta e sulla dose che i pazienti sono in grado di inalare dal loro nebulizzatore per consentire un'interpretazione consapevole dell'effetto clinico e degli effetti collaterali. Le differenze nella somministrazione di CS tra i nebulizzatori attualmente disponibili sono significative. Pertanto, un medicinale formulato per la nebulizzazione deve essere caratterizzato utilizzando uno o più nebulizzatori specificati e standardizzati.

4.2 Gli spray predosati

Gli inalatori pressurizzati predosa-

ti (*pressurized metered dose inhaler - pMDI*), comunemente chiamati "spray", sono dispositivi portatili, multi-dose, azionati manualmente, in cui il farmaco viene nebulizzato per mezzo di un propellente ad alta pressione che forza la miscela a passare attraverso un ugello di atomizzazione [Dolovich MB, 2011]. Le caratteristiche dell'aerosol così generato, contenente una dose precisa di farmaco, sono indipendenti dallo sforzo inspiratorio del paziente, ma le particelle vengono erogate a velocità molto elevata (circa 130 Km/h), con conseguente deposizione in orofaringe, soprattutto in caso di inadeguata coordinazione tra manovra di erogazione e inspirazione, peraltro difficilmente ottenibile in caso di pazienti pediatriche o in occasione di riacutizzazioni. Pertanto, i pMDI dovrebbero essere sempre utilizzati con un distanziatore, ovvero una camera spaziatrice in grado di rallentare le particelle erogate e ridurre la dispersione: il farmaco deve essere inalato subito dopo l'erogazione nel distanziatore per ridurre la deposizione legata alla forza di gravità, mediante un'inspirazione tranquilla e profonda seguita da una pausa di apnea [Dolovich MB, 2011, Laube BL, 2011]. In commercio esistono numerosi tipi di distanziatori, le cui caratteristiche influenzano la dose di farmaco che raggiunge le vie aeree: il distanziatore da prescrivere dovrebbe essere in materiale antistatico e fornito di valvola unidirezionale, mentre per quanto riguarda la scelta della mascherina o del boccaglio, per ridurre ulteriormente la dispersione del farmaco è consigliabile passare al boccaglio non appena il paziente è in grado di utilizzarlo (solitamente a partire dai 3 anni) [Dolovich M,

2011]. Lo spazio morto presente nelle maschere facciali, trattiene parte della dose spruzzata; per questo sarebbe utile usare maschere di volume ridotto. Per quanto riguarda le formulazioni, nei pMDI il farmaco può essere in sospensione (le particelle solide del farmaco sono sospese nel propellente), oppure in soluzione (il farmaco è disciolto nel propellente) [Nave R, 2013]. Nel caso delle sospensioni, per ottenere la corretta miscelazione con il propellente la bomboletta deve essere agitata *subito prima* dell'erogazione del farmaco: infatti, è stato dimostrato che dopo 30-60 secondi dall'agitazione della bomboletta l'effetto di tale manovra si annulla [Hatley RH, 2017]. In seguito alla firma del protocollo di Montreal (1987), tutti i pMDI in commercio sono privi di propellenti a base di clorofluorocarburi (CFC), che sono stati sostituiti dagli idrofluoroalcani (HFA).

Infine, è da sottolineare che in Italia è stata brevettata una tecnologia di produzione di pMDI denominata "*modulite*", che permette di aerosolizzare i farmaci (ad oggi beclometasone e formoterolo, da soli o in associazione) in soluzione anziché in sospensione, generando un aerosol omogeneo di particelle extra-fini (MMAD $\leq 2 \mu\text{m}$) a pressione ridotta e quindi con prolungamento della nube vaporizzata che, in linea teorica, non richiede l'utilizzo del distanziatore né la necessità di agitare la bomboletta prima dell'erogazione.

4.3 Gli inalatori di polvere secca

Gli inalatori di polvere secca (*dry powder inhaler - DPI*) sono dispositivi portatili e semplici da utilizzare. Attualmente, la maggior parte dei farmaci antiasmatici è disponibile

in questa formulazione, che viene preferita nei casi in cui non sia possibile ottenere un certo grado di coordinazione per la somministrazione del farmaco in spray oppure una sufficiente *compliance* al trattamento (sono spesso preferiti dagli adolescenti rispetto al pMDI + distanziatore). I DPI sono di due tipi: dispositivi multi-dose, che contengono più dosi del farmaco, e dispositivi monodose, con la possibilità di caricare nel *device* una dose per volta, utilizzando delle capsule. I *device* multi-dose possono essere dotati di un *reservoir* oppure di un blister con dosi unitarie, oltre che di un conta-dosi che permette di conoscere il numero di dosi residue. Nei DPI il farmaco è presente da solo oppure adeso ad un carrier (solitamente lattosio): tutti i DPI richiedono la preparazione della dose da parte del paziente, secondo istruzioni diverse per ciascun dispositivo, e un'espirazione completa prima dell'inspirazione. Quest'ultima, diversamente da quanto avviene per gli spray, deve essere rapida e profonda, in modo da generare un flusso inspiratorio che, incontrando la resistenza della struttura interna del *device*, produca un flusso turbolento in grado di disaggregare il farmaco, producendo un aerosol [Laube BL, 2011]: a seconda del dispositivo e della sua resistenza interna, sarà necessario un flusso inspiratorio diverso per ottenere l'aerosol, generalmente comunque compreso tra 30 e 90 L/min (la maggior parte dei *device* in commercio richiedono un flusso di almeno 60 L/min) [Dolovich MB, 2011]. Flussi eccessivamente elevati aumentano la deposizione del farmaco nell'orofaringe, mentre flussi ridotti generano un aerosol di particelle più grandi che, di conse-

guenza, tendono anch'esse a depositarsi nell'orofaringe e nelle vie aeree centrali. Flussi sufficientemente elevati e riproducibili possono essere ottenuti in età pediatrica a partire da un'età ≥ 7 anni [Amirav I, 2005]. A differenza dei pMDI, le formulazioni in polvere sono igroscopiche, pertanto tendono ad agglomerare in condizioni di umidità, riducendo la dose erogata e producendo particelle di grandi dimensioni [Atkins PJ, 2005]. I pazienti, pertanto, non devono espirare nel *device*, non solo per evitare di soffiare la dose di farmaco fuori dal *device*, ma anche per evitare che le particelle si depositino nell'orifizio, intasandolo [Rubin BK, 2010]. I *device*, inoltre, non vanno agitati prima dell'utilizzo. Per le maggiori dimensioni delle particelle prodotte dai DPI rispetto ai pMDI (vedi Appendice - CSI nel wheezing e nell'asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 11-12) e la relativa deposizione in orofaringe, con il rischio di sviluppare effetti collaterali quali la raucedine e la candidosi orale, si suggerisce sempre ai pazienti di sciacquare la bocca dopo il trattamento.

5. Scelta del device

Le modalità di somministrazione dei farmaci per il controllo e la terapia dell'asma in età pediatrica sono fondamentali. Oggi in commercio vi sono numerosi sistemi di erogazione e la conoscenza del corretto utilizzo di un inalatore rappresenta la pietra miliare della gestione dell'asma e del controllo dei sintomi. Tuttavia, l'utilizzo di dispositivi di inalazione è stato valutato prevalentemente in studi clinici condotto negli adulti e, successivamente, il dosaggio utilizzato negli adulti è stato adattato ai bambini in base al

peso corporeo.

In numerosi lavori e *review* recenti è stata sottolineata la necessità di studiare le caratteristiche fisiologiche e patologiche della respirazione nel bambino nelle diverse condizioni (le dimensioni delle vie respiratorie, l'attività respiratoria) e di conoscere i sistemi di trasporto del farmaco in base all'utilizzo dei diversi dispositivi.

In generale gli elementi da considerare nella scelta del *device* riguardano il quadro clinico e le caratteristiche del paziente, le sue capacità ed esperienze nell'uso del *device*, la disponibilità di tempo da parte dell'educatore per istruirlo e monitorarne l'uso ed infine la disponibilità di una particolare combinazione farmaco/*device* ed il costo del trattamento. Nello specifico, le più importanti varianti da tenere in considerazione sono:

- **Condizioni cliniche**

In pazienti ospedalizzati o in pronto soccorso, ad esempio, le modalità di assunzione del farmaco di emergenza (β 2-agonisti a breve durata d'azione) per eccellenza sono tramite nebulizzatori e inalatori pressurizzati (MDIs) con distanziatore, e le due modalità di somministrazione si sono dimostrate equivalenti, mentre sono da evitare gli inalatori di polvere secca (DPIs), gli MDIs senza distanziatori e MDIs attivati dal respiro.

Negli asmatici in fase stabile invece l'uso di MDIs (con o senza distanziatore) è equivalente in termini di efficacia a quello dei DPI sia per i β 2-agonisti a breve durata d'azione sia per i CSI.

- **Età**

Dispositivi di erogazione 0-5 anni: bombolette spray pressu-

rizzate (pMDI) con distanziatore e maschera (o boccaglio appena il bambino è in grado di utilizzarlo). In questi casi è opportuno verificare che il bambino tenga il naso chiuso durante l'inalazione. Dispositivi di erogazione >5 anni: scelta tra pMDI come sopra, inalatore di polvere secca (DPI) (con risciacquo o gargarismi dopo l'inalazione di CSI), pMDI azionato col respiro (in base alle capacità di utilizzo e alla preferenza).

Nebulizzatore: può essere utilizzato come seconda scelta a qualsiasi età.

5.1 Correttezza e compliance della terapia con CSI

È fondamentale, come raccomandano le più importanti LG per l'asma:

1. assicurarsi che una persona con asma, soprattutto un bambino, riesca a utilizzare correttamente il proprio dispositivo inalatore;
2. dare consigli sulla tecnica inalatoria più appropriata per il bambino.

In particolare:

- Verificare le tecniche inalatorie osservando il paziente mentre utilizza l'inalatore; Mostrare al paziente l'uso corretto e riverificarlo sino a 3 volte. Verificare la tecnica ad ogni visita e Confrontare con la *checklist* del *device*.
- Verificare l'aderenza: Quante volte al giorno il bambino usa il farmaco controller in una settimana (per esempio 0, 2, 4, 7 giorni)? E' più facile ricordarsi di usarlo al mattino o la sera: usa accorgimenti per non dimenticarsi di prenderlo? Quali sono le convinzioni familiari sul trattamento dell'asma, sul costo dei farmaci e sulla frequenza con cui li acqui-

stano?

- Verificare gli obiettivi/dubbi: il bambino o i genitori (parenti, tutori) hanno dubbi sull'asma (per es. paura dei farmaci, degli effetti collaterali, dell'interferenza con l'attività fisica)? Quali sono gli obiettivi del trattamento per bambino/parente/tutore?

6. Dispositivi per i rinologici

La via di somministrazione intranasale è una via non invasiva, facilmente accessibile che, grazie alla ricca vascolarizzazione presente sulla mucosa nasale, permette una maggiore velocità d'assorbimento [Laube BL, 2007]. Inoltre, consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, a dosaggio minore di quello richiesto dalla via sistemica con conseguente riduzione dell'insorgenza di eventi avversi a livello sistemico [Grassin-Delyle S, 2012]. Tuttavia, l'efficacia dei farmaci somministrati per tale via è strettamente dipendente dal tipo di dispositivo e dal suo corretto utilizzo.

I dispositivi utilizzati sono:

- gli spray nasali tradizionali che utilizzano pipette, cateteri di piccole dimensioni o *squeeze bottles* per la somministrazione del farmaco. Tali dispositivi presentano diversi vantaggi, come la presenza di stabilizzatori della carica microbica, ad esempio benzalconio cloruro o similari, che possono causare irritazioni alla mucosa e riduzione dei movimenti ciliari. Inoltre, l'uso di tali dispositivi non risulta particolarmente agevole in età pediatrica per bassa compliance e difficoltà di dosare con precisione la somministrazione;
- gli spray pre-dosati multidose sono in grado di erogare un vo-

lume prestabilito e riproducibile di farmaco. In tali dispositivi le dimensioni delle particelle e la geometria del flusso presentano una certa variabilità in funzione delle formulazioni, dell'orifizio dell'erogatore e della forza applicata. Inoltre, sono presenti conservanti al fine di prevenire la contaminazione batterica;

- gli spray pre-dosati a dose singola sono costituiti da una siringa standard collegata a un atomizzatore spray e a un tappo soffice di forma conica che garantisce una buona aderenza e adattabilità alle narici, evitando la dispersione del farmaco erogato. Il dispositivo produce una fine dispersione di particelle delle dimensioni comprese tra 30 e 100 µm, che si realizza quando

il liquido viene spinto attraverso tale camera. Tali dispositivi sono adatti a una somministrazione giornaliera e per trattamenti di lunga durata;

- gli atomizzatori sono dispositivi per l'aerosolterapia che permettono la trasformazione della massa liquida in particelle di piccole dimensioni. Il getto d'aria dell'atomizzatore consente l'interazione tra un flusso di aria a elevata velocità e un flusso di liquido che si muove più lentamente. In questo modo la fase liquida è dispersa nella fase gassosa e convertita in piccole particelle, le cui dimensioni sono influenzate dalla quantità di energia generata e dal modo in cui essa agisce sul liquido. La classificazione dei metodi di atomizzazione di un li-

quido si basa sui differenti tipi di energia utilizzata: atomizzazione centrifuga (rotatoria), pneumatica (aria-assistita), ad alta pressione, effervescenza, a ultrasuoni ed elettrostatica;

- i nebulizzatori pneumatici si differenziano dagli atomizzatori per la presenza di uno o più deflettori che bloccano lo spruzzo in uscita e per la loro capacità di riciclo del liquido, permettendo di controllare le dimensioni, la velocità e il volume del flusso dell'aerosol. Pertanto, le particelle finissime prodotte dal nebulizzatore penetrano adeguatamente nel polmone garantendo un rapido assorbimento e un ridotto passaggio in faringe.

Bibliografia

- Amani A, York P, Chrystyn H, Clark BJ. Evaluation of a nanoemulsion-based formulation for respiratory delivery of budesonide by nebulizers. *AAPS PharmSciTech* 2010;11:1147-1151.
- Amirav I, Newhouse MT, Mansour Y. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbohaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 447-51.
- Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care*. 2005; 50: 1304-12.
- Berg EB, Picard RJ. In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/compressor combinations using infant and child breathing patterns. *Respir Care* 2009;54:1671-1678.
- Boe J, Dennis JH, and O'Driscoll BR. European Respiratory Society nebulizer guidelines: Clinical aspects. *Eur Respir Rev* 2000;76:495-583.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43:1172-7.
- Brittain, H.G. Particle size distribution IV: Determination by laser light scattering. *Pharm Technol* 2003;27:102-114.
- Broich K; Committee for Medicinal Products for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(5):305-8.
- BTS/SIGN British guideline on the management of asthma A national clinical guideline 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- Committee for medicinal products for human use (CHMP) European Medicines Agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. London, 22 January 2009 (<https://www.ema.europa.eu/>).
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Sep;80(3):372-80. doi:10.1111/bcp.12637. Epub 2015 May 28. Review.
- Dhand R. Intelligent nebulizers in the age of the Internet: The I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23 Suppl; 1:iii-v.
- Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999; 6: 290-95.
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011; 377: 1032-45.
- European Pharmaceutical Aerosol Group (EPAG) Nebulizer Sub-Team: Assessment of Proposed European Pharmacopeial (Ph. Eur.) Monograph 'Preparations for Nebulization. Drug Delivery to the Lungs 2006; Volume 1; pp. 146-149.
- Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011 Feb 7;3(1):53-72.
- Gardenhire DS, Hess DR, Myers TR, Rau JL. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists, 4th edition. 2017. American Association for Respiratory Care, 2017.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. *Pharmacol Ther*. 2012 Jun;134(3):366-79.
- Grotberg JB. Pulmonary flow and transport phenomena. *Ann Rev Fluid Mech* 1994;26:529-571.
- Hatley RH, Parker J, Pritchard JN, von Hollen D. Variability in Delivered Dose from Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations Due to a Delay Between Shake and Fire. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017; 30: 71-79.
- Höegger P, Rohdewald P. Glucocorticoid receptors and fluticasone propionate. *Rev. Contemp. Pharmacother*. 1998; 9: 501-522. ; Kantar A, Mroueh S, Fiocchi A. A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: The Italian experience. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:1-17.
- Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016 Aug 12;9:26.
- Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolized drug delivery: vibrating membrane nebuliser

- technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:693–702.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1308-31.
 - Laube BL. Sinus drug delivery: science versus anecdotes. *Respiratory Drug Delivery RDD-Europe* 2007;1:159-68.
 - Mitchell J, Nagel M. Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers. *Kona Powder and Particle J* 2004;22:32-65.
 - Nave R, Mueller H. From inhaler to lung: clinical implications of the formulations of ciclesonide and other inhaled corticosteroids. *Int J Gen Med*. 2013; 6: 99-107.
 - Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J Aerosol Med*. 1999;12:47–53.
 - Niven RW. Atomization and nebulizers. In *Inhalation Aerosol: Physical and Biological Basis for Therapy*. Hickey AJ (Ed.). New York: Marcel Dekker, 273-312, 1996.
 - O'Callaghan C and Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. If side effects are important, why are we so ignorant of the dose inhaled? *BMJ* 1999;318:410-411.
 - O'Callaghan C, White JA, Kantar A. Nebulization of corticosteroids to asthmatic children: large variation in dose inhaled. *Respirology* 2014;19:276-279.
 - Padden J, Skoner D, Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *J Asthma*. 2008;45 Suppl 1:13-24.
 - Pritchard JN. Nebulized drug delivery in respiratory medicine: what does the future hold? *Ther Deliv* 2107;8:391–399.
 - Rossi F, Cuomo V, Riccardi C "Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche", Minerva ed. 2016.
 - Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care*. 2010; 55: 911-21.
 - Terzano C, Petroianni A, Parola D, et al. Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 225-237.
 - Van den Berge M, ten Hacken NH, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013; 68: 16-26.
 - Wiedmann TS, Bhatia R, and Wattenberg LW. Drug solubilization in lung surfactant. *J Control Release* 2000;65:43-47.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI

A-WHEEZING

I termini italiani “respiro sibilante” o “bronicospasmo”, traduzione dall’inglese “wheezing”, indicano il sintomo cardine, isolato o associato a tosse o a mancanza di fiato, di una patologia ostruttiva delle vie aeree inferiori. I principali segni clinici del wheezing, in genere scatenati da attività fisica, pianto, esposizione a patogeni, allergeni o sostanze inquinanti, sono i sibili espiratori diffusi, la tosse persistente, il più delle volte non produttiva, la presenza di segni di distress respiratorio e/o la limitata tolleranza allo sforzo fisico. Il respiro sibilante ha un’elevata incidenza in età prescolare. Negli Stati Uniti ed in Europa circa il 25% dei bambini soffre di wheezing nei primi 3 anni di vita, con un tasso totale nei primi 6 anni del 50%. In età prescolare la morbilità per wheezing è responsabile del 50% di tutte le visite ambulatoriali, di molti accessi in pronto soccorso (4% *versus* 1.5% nell’età tra 6 e 70 anni) e di quasi il triplo dei ricoveri in ospedale per sintomi acuti rispetto ai bambini di età superiore. I costi sanitari annuali per la gestione e il trattamento del wheezing in età prescolare sono di conseguenza particolarmente elevati [Clavenna 2014].

Considerando la prevalenza ed il conseguente forte impegno di risorse necessarie, la comunità scientifica internazionale è da tempo impegnata in uno sforzo culturale e pratico finalizzato alla standardizzazione ed al miglioramento delle modalità di approccio diagnostico-terapeutico al wheezing in età prescolare. Nello specifico, basandosi sui dati epidemiologici, sulla storia naturale e sui modelli tem-

porali di insorgenza e progressione dei sintomi, sono stati prodotti diversi studi volti a descrivere le espressioni cliniche della malattia. Purtroppo, la classificazione dei diversi fenotipi, come per esempio “*wheezing transitorio, precoce, prolungato precoce, persistente, atopico, non atopico, ad esordio tardivo e ad insorgenza intermedia*”, per quanto di grande validità scientifica, si è dimostrata di utilità pratica limitata. Una Consensus Internazionale ha dapprima proposto di semplificare la classificazione del wheezing sulla base dei fattori scatenanti e sulla temporalità dei sintomi, delineando così il wheezing virale episodico (o *episodic viral wheezing* EVW) ed il wheezing da fattori multipli (o *multiple trigger wheezing*, MTW) [Brand 2008]. Tuttavia, lo stesso gruppo di lavoro ha poi sottolineato che le caratteristiche del wheezing, sia EVW oppure MTW, possono cambiare nel tempo nello stesso paziente, addirittura fino al 50% dei casi nell’arco temporale di 12 mesi, concludendo che anche questa classificazione non aiuta, nella maggior parte dei casi, a differenziare la condotta gestionale [Brand 2014]. Pertanto, considerato che un fenotipo può non essere stabile nel tempo, è possibile che l’approccio diagnostico-terapeutico meriti una valutazione critica dell’insieme dei segni e sintomi e della storia clinica individuale.

Probabilmente, l’unico criterio guida è la persistenza o il miglioramento dei sintomi con la terapia somministrata e con il passare del tempo. Diversi studi che hanno valutato la funzionalità polmonare in bambini

di 6 anni con anamnesi positiva per wheezing, hanno dimostrato un danno polmonare funzionale già a quell’età, in particolare se la sintomatologia era associata a infezioni respiratorie ed atopia. Pertanto, la corretta gestione del bambino affetto da wheezing può ridurre l’insorgenza di un danno polmonare precoce. La maggior parte delle linee guida internazionali, ad esempio quelle prodotte nel 2019 dalla British Thoracic Society e Scottish Intercollegiate Guidelines Network [BTS/SIGN 2019], e nel 2017 dal National Institute for Health and Care Excellence [NICE 2017], il documento del 2019 Global Initiative for Asthma [GINA 2019], nonché le Review Sistematiche sull’argomento, in accordo con i risultati degli studi clinici finora pubblicati (trial randomizzati controllati) sono concordi nel raccomandare che i bambini in età prescolare con wheezing, soprattutto se ricorrente o persistente, debbano essere gestiti con corticosteroidi inalatori (CSI), che, al momento, sono i farmaci in grado di garantire la migliore risposta clinica [Castro-Rodriguez 2009; Castro-Rodriguez 2018].

Bibliografia

- BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk> (ultimo accesso luglio 2019)
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick S, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, Wennergren G, Wilson N, Zivkovic Z, Bush A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool

- children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32: 1096–1110
- Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, Kuehni CE, Merkus PJ, Pedersen S, Valiulis A, Wennergren G, Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43: 1172e7
 - Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: A systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:519-525.
 - Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53:1670-1677
 - Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, Fortinguerra F, Borghi M, Bonati M; ENBe Study Group. Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT. *Pediatrics* 2014;133: e505–12.
 - Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). 2019. <http://ginasthma.org> (ultimo accesso luglio 2019).
 - National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017.

I corticosteroidi inalatori sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?

Per rispondere al quesito sono stati considerati, come popolazione di riferimento, pazienti in età pediatrica di età inferiore ai 5 anni con asma persistente, asma intermittente o wheezing virale ricorrente.

Nel corso degli anni, numerosi studi hanno esaminato le opzioni terapeutiche del wheezing in età prescolare. In questa fascia di età, la corretta gestione terapeutica è di fondamentale importanza per:

1. ridurre le ospedalizzazioni, i disturbi del sonno e lo stress familiare che ne derivano
2. ridurre il danno cumulativo cronico sulle vie aeree, potenzialmente reversibile se l'intervento è precoce.

Sono state ricercate ed incluse solo le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica dei CSI, come trattamento topico esclusivo, confrontata con placebo o con altre terapie diverse dai CSI.

Sono stati considerati gli studi su esiti clinicamente rilevanti, e cioè: numero di riacutizzazioni asmatiche che necessitavano dell'utilizzo di steroide sistemico come *rescue-therapy* e, come esiti secondari, il numero di accessi in pronto soccorso, ed i ricoveri ospedalieri.

Sono state incluse 2 linee guida, tutte successive al 2013 e di buona qualità metodologica [BTS/SIGN 2019; NICE 2017] e 2 revisioni Sistematiche, di moderata qualità metodologica [Kaiser 2016; Castro-Rodriguez 2018].

È stato preso in considerazione anche il documento GINA 2019, impropriamente definito linea guida, che, pur non rispettando i criteri di Grilli-Liberati, di fatto rappresenta il documento per la diagnosi e la gestione dell'asma più utilizzato in ambito pneumologico pediatrico in campo internazionale. L'inclusione del documento GINA, nonostante la bassa qualità metodologica, è relativa solo a specifici quesiti per i quali, in mancanza di evidenze scientifiche robuste, due linee guida (BTS-SIGN 2019; NICE 2017) formulano raccomandazioni basate sull'opinione di esperti o per i quali, ad un'attenta valutazione, il GINA fa riferimento ad evidenze più recenti e di più alta qualità.

Non sono stati trovati studi primari successivi alla data di chiusura della Bibliografia dei documenti. Strategia di ricerca e risultati, valutazione metodologica e sintesi dei risultati sono riportati in Appendice.

Tutte le linee guida sottolineano la difficoltà della diagnosi di asma in bambini in età prescolare, stabiliscono i sintomi clinici da valutare prima di iniziare una terapia con CSI, nonché modalità e dosaggio di

somministrazione degli stessi.

La **linea guida BTS-SIGN 2019** riporta che i CSI possono essere utilizzati non solo negli adulti e nei bambini di età compresa tra 5-12 anni, ma anche nei bambini di età inferiore a 5 anni in presenza di una delle seguenti condizioni:

- uso di β_2 -agonisti per via inalatoria tre volte a settimana o più;
- sintomi di tosse, difficoltà respiratoria tre volte a settimana o più;
- risvegli notturni, per gli stessi motivi almeno una notte a settimana.

I CSI sono raccomandati in adulti e bambini al fine di raggiungere gli obiettivi del trattamento, specificando che vi sono evidenze sull'efficacia e la sicurezza di tale terapia, alle dosi raccomandate, anche nei bambini di età inferiore a 5 anni. Le raccomandazioni di questa linea guida sono basate su 10 studi e su una Revisione Sistematica di buona qualità metodologica, che include 29 studi (3592 pazienti pediatrici) [Castro-Rodriguez 2009]. Nella linea guida si precisa però che molti dei bambini non atopici di età inferiore a 5 anni con episodi di wheezing ricorrente virus-indotto non sviluppano asma cronico e che la maggioranza di questi non necessiterà pertanto di regolare trattamento con CSI.

Nelle forme di gravità lieve o moderata, si consiglia una dose iniziale appropriata alla gravità della malattia, considerando per i bambini usualmente una dose molto bassa in partenza ed aggiustando in seguito alla dose più bassa con la quale si ottiene il controllo dell'asma (opinione di esperti); non ci sono, però, evidenze che tali indicazioni siano da estendere anche alla fascia di età inferiore a 5 anni.

Per quando riguarda l'utilizzo di terapie alternative, nei bambini di età inferiore a 5 anni che fanno uso di soli β_2 -agonisti, gli anti leucotrieni (LTRA), laddove ci sia difficoltà nell'assunzione dei CSI, possono essere usati quale terapia preventiva alternativa in considerazione del fatto che hanno alcuni benefici clinici. È importante, però, sottolineare che gli studi di riferimento [Knorr 2001; Valovirta 2011] sono gravati da importanti bias metodologici che imporrebbero un *down-grading* del livello delle evidenze e, conseguentemente, della forza della raccomandazione.

La linea guida NICE 2017 consiglia un trial di 8 settimane con una dose moderata pediatrica di CSI nei bambini di età inferiore a 5 anni che presentano:

- sintomi che indicano chiaramente la necessità di terapia di mantenimento (ad esempio, sintomi correlati all'asma 3 volte a settimana o più, o che causano il risveglio notturno) oppure
- sospetto di asma non controllata con β_2 -agonisti a breve durata (SABA) da solo (livello delle evidenze D, opinione di esperti).

La raccomandazione sull'inizio con dose moderata scaturisce dai risultati di 2 studi su pazienti in età prescolare, uno con CSI a bassa dose *versus* placebo e l'altro con CSI ad alta dose *versus* placebo, da cui emerge che solo i pazienti trattati con alte dosi presentavano benefici clinicamente rilevanti.

Dopo 8 settimane, viene suggerito di interrompere il trattamento con CSI e continuare a monitorare i sintomi del bambino, ed inoltre che:

- se i sintomi non si risolvono durante il periodo di trattamento, è necessario verificare la probabili-

tà di una diagnosi alternativa;

- se i sintomi si risolvono, ma si ripresentano entro 4 settimane dall'interruzione del trattamento con CSI, si raccomanda di iniziare CSI a basse dosi pediatriche come terapia di mantenimento di prima scelta;
- se i sintomi si risolvono, ma si ripresentano *dopo* 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con CSI, si raccomanda di ripetere il trial di 8 settimane con una dose moderata.

Si raccomanda, infine, di aggiustare nel tempo la dose di mantenimento dei CSI allo scopo di raggiungere la più bassa dose necessaria per un efficace controllo dei sintomi.

Anche il **documento GINA 2019** raccomanda, come farmaco di prima scelta nel controllo del wheezing in bambini di età inferiore a 5 anni allo STEP 2, una bassa dose giornaliera regolare di CSI (Evidenza A). Il trattamento iniziale dovrebbe essere somministrato per almeno 3 mesi per stabilire la sua efficacia nel raggiungimento di un buon controllo dell'asma

Quale opzione alternativa allo STEP 2 è contemplato l'uso degli LTRA, e si sottolinea che:

- nei piccoli bambini con sintomi persistenti la terapia regolare con LTRA determina una modesta riduzione dei sintomi e dell'uso di steroide sistemico rispetto al placebo;
- nei bambini con episodi ricorrenti di wheezing virus-indotto né l'uso regolare né intermittente di LTRA riducono le esacerbazioni che necessitano di steroidi orali (evidenza A) [Brodie 2015].

Tra i 3 documenti, discordanti appaiono le indicazioni sulle dosi di CSI

con cui iniziare la terapia.

Sia la linea guida BTS/SIGN 2019 che il documento GINA 2019 consigliano di iniziare nei bambini di età inferiore a 5 anni con la bassa dose pediatrica giornaliera di CSI (STEP 2 GINA, Evidenza A; BTS Good Practice Point). Inoltre, nella linea guida BTS/SIGN 2019 viene specificato che, in presenza di sintomi di grado lieve-moderato, iniziare la terapia con dosi elevate di CSI e poi ridurre la dose non conferisce alcun beneficio

La linea guida NICE 2017 raccomanda, invece, di partire con una dose moderata pediatrica per 8 settimane (opinione di esperti), motivando ciò con l'opportunità di valutare preliminarmente una sicura risposta ai CSI, e di passare poi agli schemi posologici usuali considerato che le terapie di fondo si devono effettuare per almeno 3 mesi.

In una review sistematica [Kaiser 2016], l'analisi del sottogruppo di bambini con asma persistente ha mostrato una riduzione delle esacerbazioni con l'uso giornaliero di CSI rispetto al placebo (8 studi; N = 2505; RR= 0.56; IC 95%, 0.46-0.70; NNT= 11) e con l'uso giornaliero di CSI rispetto al montelukast (1 studio; N= 202; RR= 0.59; IC 95%, 0.38-0.92); di contro nel sottogruppo di bambini con wheezing intermittente o con wheezing virus indotto l'uso giornaliero di CSI non forniva significativi benefici rispetto al placebo (1 studio; N= 41; RR= 1.05; 95% CI, 0.16-6.76). Una più recente review sistematica [Castro-Rodriguez 2018] ha confrontato l'efficacia dell'uso quotidiano di CSI rispetto all'uso quotidiano di LTRA, per un minimo di 3 mesi, in bambini in età prescolare con wheezing ricorrente. Nella review, che comprende 6 stu-

di (3204 pazienti), i risultati vengono riportati in maniera differente, motivo per cui non è stato possibile effettuare una meta-analisi. Solo due appaiono gli studi a basso rischio di bias (Kooi 2008; Fitzpatrick 2016). La somministrazione giornaliera di CSI era associata ad un numero maggior di giornate di controllo dei sintomi, ad un minore consumo di salbutamolo e a minor riacutizzazioni rispetto a CSI al bisogno o a montelukast ($p=0.001$). In conclusione, si può affermare che l'utilizzo di CSI, rispetto a LTRA, è associato ad un miglior controllo dei sintomi, ad un minor numero di esacerbazioni ed anche ad un minor uso al bisogno di steroide sistemico.

CONCLUSIONI

Dai risultati delle prove di efficacia presenti in letteratura si evince che anche nella popolazione prescolare con wheezing i CSI sono, per efficacia e profilo di sicurezza, la prima scelta terapeutica. Le linee guida evidenziano molto chiaramente in quali pazienti tale terapia va iniziata e come proseguirla. Discordanti le indicazioni relative alla dose con cui iniziare la terapia: *bassa dose pediatrica* o *dose moderata pediatrica*, da continuare per 8 settimane.

Per quanto riguarda l'utilizzo di altre opzioni terapeutiche come gli LTRA, non se ne dimostra l'efficacia o la superiorità terapeutica rispetto ai CSI. Solo le linee guida BTS suggeriscono il loro possibile impiego nei bambini di età inferiore a 5 anni che non riescano ad assumere i CSI inalatori, ma dobbiamo tener conto dei limiti metodologici delle evidenze che supportano questa raccomandazione.

RACCOMANDAZIONI

- 1. Per il loro profilo di efficacia e sicurezza in età prescolare, i CSI possono essere utilizzati nella prevenzione del wheezing, in caso di episodi frequenti (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).**
- 2. In età prescolare, i CSI rappresentano il farmaco di prima scelta sia per la prevenzione di wheezing persistente, che per la prevenzione del wheezing virale ricorrente di grado moderato o grave (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).**
- 3. In caso di episodi meno frequenti ma gravi, anche in mancanza di una diagnosi certa, deve essere tentato un trial di terapia di fondo con CSI (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva forte).**
- 4. I bambini in terapia continuativa con CSI devono essere sempre monitorati ed il farmaco deve essere utilizzato al dosaggio efficace più basso possibile (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).**

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia di fondo

Riportiamo di seguito ciò che i tre principali documenti di riferimento raccomandano sulla durata della terapia di fondo.

Linea guida BTS/SIGN 2019

Le indicazioni non sono formulate come raccomandazioni e non c'è indicazione né dei livelli di prova né del *grading*.

La durata di una prova di terapia aggiuntiva (quindi la rivalutazione del paziente dopo uno *step up*) dipenderà dall'esito desiderato. Ad esempio, prevenire il risveglio notturno può richiedere una prova di trattamento relativamente breve (giorni o settimane), mentre prevenire attacchi di asma o ridurre l'uso di steroide orale può richiedere una prova di terapia più lunga (settimane o mesi). Se non vi è alcuna risposta al trattamento, il farmaco deve essere sospeso. La linea guida raccomanda di ridurre la terapia una volta che i sintomi risultano sotto controllo, ma questa raccomandazione spesso non viene implementata per cui alcuni pazienti vengono lasciati in over-treatment.

Esistono pochi studi che hanno valutato il modo più appropriato per ridurre il trattamento (*step down*). Uno studio sugli adulti con CSI ad alte dosi ha dimostrato che per i pazienti che sono stabili è ragionevole tentare di dimezzare la dose di CSI ogni tre mesi.

Alcuni bambini con asma più lieve e un chiaro schema stagionale dei loro sintomi possono avere una riduzione della dose più rapida durante la loro stagione "buona". È importante rivedere regolarmente i pazienti man mano che il trattamento diminuisce. I pazienti devono essere trattati con la dose più bassa possibile di CSI. La riduzione della dose di CSI dovrebbe essere lenta poiché i pazienti peggiorano in modo e con frequenze diverse. La riduzione deve essere presa in

considerazione ogni tre mesi, diminuendo la dose di circa il 25-50% ogni volta.

Linea guida NICE 2017

Le indicazioni sono definite "Raccomandazioni", con livello di prova più basso (Opinione di esperti). Non è specificata la forza della raccomandazione.

Qualsiasi terapia aggiuntiva dovrebbe essere rivalutata per essere sicuri che abbia contribuito a migliorare il controllo dell'asma. I tempi di questa rivalutazione dipendono dal contesto del cambiamento della terapia, ma gli autori concordano che dopo 4-8 settimane sarebbe generalmente un momento appropriato per la rivalutazione. Ciò consentirebbe di dare alla nuova terapia il tempo necessario per fare effetto o, in caso di insuccesso, di non lasciare che i sintomi rimangano incontrollati per un periodo di tempo indefinito.

Il panel ha scelto di raccomandare che, dopo aver iniziato o modificato i farmaci per l'asma, gli operatori sanitari dovrebbero rivedere la risposta al trattamento in 4-8 settimane. Questa raccomandazione si basa sull'esperienza clinica e sul consenso del Panel. Gli autori hanno convenuto che per ogni paziente il momento più appropriato per rivedere il trattamento sarà deciso in base al contesto, ma che, in generale, in presenza di sintomi così scarsamente controllati da meritare una modifica del trattamento, sarebbe opportuno rivedere la risposta clinica in un periodo di 1-2 mesi. Gli autori riconoscono che per alcune persone la rivalutazione sarebbe utile anche prima o dopo,

ma hanno ritenuto che dalle 4 alle 8 settimane sia un punto di partenza appropriato.

La linea guida prende in considerazione la riduzione della terapia di mantenimento quando i sintomi appaiono controllati con la attuale terapia di mantenimento per almeno 3 mesi. Si raccomanda di discutere con il paziente (o la sua famiglia o tutore) i potenziali rischi e benefici della riduzione della terapia di mantenimento, che consiste in:

- Interrompere o ridurre la dose di medicinali in un ordine che tenga conto dell'efficacia clinica quando introdotto, degli effetti collaterali e delle preferenze del paziente
- Considerare di interrompere completamente il trattamento con CSI esclusivamente per i pazienti che stanno assumendo solo CSI a basso dosaggio come terapia di mantenimento e sono asintomatici.

Documento GINA 2019

In tale documento non c'è indicazione né dei livelli di prova né del *grading*.

Nello Step 2 si consiglia un iniziale trattamento per il controllo dei sintomi più SABA all'occorrenza.

L'opzione preferita è rappresentata da CSI a basse dosi giornaliere più SABA all'occorrenza.

Si raccomanda l'uso quotidiano di CSI a basse dosi come trattamento iniziale preferito per il controllo dei sintomi nei bambini di età pari o inferiore a 5 anni (Evidenza A). Il trattamento iniziale deve essere somministrato per almeno 3 mesi per stabilirne l'efficacia nel raggiungimento di un buon controllo dei

sintomi.

Nello Step 3 si consiglia trattamento addizionale per il controllo dei sintomi più SABA all'occorrenza.

Qualora il trattamento iniziale con CSI a basse dosi per 3 mesi non determini controllo dei sintomi o persistano le riacutizzazioni, l'opzione preferita è una dose moderata di CSI (il doppio della dose bassa di CSI), di cui va valutata la risposta dopo 3 mesi (Evidenza C).

In conclusione, non è stata fatta una ricerca sistematica delle evidenze sulla durata della terapia con CSI per il controllo dei sintomi, mentre le raccomandazioni dei 3 documenti di indirizzo sono formulate solo in base all'opinione di esperti.

È quindi opinione comune che la terapia debba durare almeno 3 mesi, cioè finché il paziente non sia asintomatico da almeno 3 mesi.

RACCOMANDAZIONI

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia di fondo

5. Indipendentemente dalla durata della terapia con CSI, si raccomanda una prima valutazione della sua efficacia già dopo 4-8 settimane, per evitare, in caso di insuccesso o qualora la tosse cambi caratteristiche o duri di più, che il paziente rimanga inutilmente nella rischiosa condizione di sintomi non controllati (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).

6. Lo *step-down* della terapia è consigliato dopo almeno 3

mesi di controllo dei sintomi, cioè dopo che il paziente sia da almeno 3 mesi asintomatico (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva debole).

- 7. Se il paziente è in terapia con dosi di CSI medie o alte, si raccomanda di ridurre il dosaggio progressivamente, in base al contesto ed ai fattori di rischio (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).**
- 8. Si può proporre di ridurre la dose di CSI del 25-50% ogni 3 mesi (Livello delle evidenze molto basso. Opinione di esperti. Raccomandazione positiva debole).**

Bibliografia

- Brodlić 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):CD008202.
- BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk> (ultimo accesso luglio 2019)
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: A systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:519-525.
- Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53:1670-1677
- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. NIH/NHLBI AsthmaNet. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138:1608-1618.e12
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). 2019. <http://ginasthma.org> (ultimo accesso luglio 2019).
- Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, Cabana MD. Preventing Exacerbations in Preschoolers with Recurrent Wheeze: A Me-

ta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(6). pii: e20154496.

- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, Le-Souef 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.
- Kooi EM, Schokker S, Marika Boezen H. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21: 798-804
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017. <https://www.nice.org.uk> (ultimo accesso luglio 2019).
- Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, Knorr BA, Reiss TF, Philip G, Gurner DM. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106:518-26.

Ci sono indicazioni alla terapia intermittente con CSI?

Nel caso di un bambino asmatico in età pre-scolare, o con wheezing virale ricorrente, è molto difficile convincere i genitori a fare terapie di fondo e, per tale motivo sono state cercate possibili alternative. Una di queste è rappresentata dalla "terapia intermittente" (8-10 giorni) con alto dosaggio di CSI, in aggiunta al SABA, al primo segno di infezione respiratoria, ciò motivato dal fatto che in età prescolare i trigger delle riacutizzazioni sono soprattutto le infezioni delle vie aeree e sfruttando l'effetto non-genomico e biologicamente plausibile degli steroidi (vasocostrizione=meno edema).

Pertanto, sono state ricercate evidenze sull'efficacia della *preemptive therapy* con CSI a dose elevata per 7-10 giorni al primo comparire dei segni di infezione respiratoria rispetto all'uso quotidiano di CSI a bassa dose o rispetto a placebo (uso intermittente). Sono stati considerati esiti clinicamente rilevanti la riduzione della frequenza, della gravità e della durata delle riacutizzazioni, nonché i dati di sicurezza sulla velocità di crescita lineare.

Sono state consultate la linea guida NICE [NICE 2017] e 4 revisioni Sistematiche, 3 di moderata qualità [Rodrigo 2014, Chong 2015, Kaiser 2016] e una di alta qualità metodologica [Sobieraj 2018].

Non sono stati trovati studi primari successivi alla data di chiusura della Bibliografia dei documenti.

È stato considerato anche il documento GINA [GINA 2019]. La linea guida BTS/SIGN 2019 è stata esclusa perché non contiene raccomandazioni pertinenti.

Nella linea guida NICE 2017, per ciò che riguarda la domanda "se nei bambini in età prescolare con asma o wheezing l'utilizzo dei CSI intermittente rispetto alla terapia giornaliera sia più efficace da punto di vista clinico e più vantaggioso dal punto economico", il Panel ha ritenuto che non vi siano prove sufficienti per confermare se l'utilizzo intermittente sia migliore, peggiore o equivalente alla somministrazione giornaliera di CSI. Gli estensori hanno pertanto ritenuto di non poter raccomandare una variazione dalla pratica corrente, che è quella di offrire CSI come parte di un regime terapeutico giornaliero e non su base intermittente.

Il documento GINA 2019 riporta che in soggetti allo Step 1 (con wheezing intermittente e senza sintomi intercritici) in cui SABA non è sufficiente, può essere presa in considerazione la terapia intermittente con CSI solo se il medico è sicuro che essa sarà usata in modo appropriato. A sostegno vengono anche citati tre studi precedenti [Wilson 1990; Bisgaard 2006; Ducharme 2009].

Allo Step 2, però, come trattamento di 1° scelta per sintomi non controllati, è raccomandata la somministrazione regolare, quotidiana,

di basse dosi di CSI, più SABA al bisogno (Evidenza A). La terapia intermittente con CSI ad alte dosi è raccomandata solo come opzione alternativa nei casi di wheezing intermittente, ma l'effetto sul rischio di recrudescenza è lo stesso della terapia continua a basse dosi che deve essere sempre considerata la prima opzione (Evidenza A; Kaiser 2016).

Per quanto riguarda i risultati delle review sistematiche, Rodrigo et al. non hanno trovato differenze significative per quanto riguarda la frequenza delle esacerbazioni tra i pazienti che ricevevano terapia giornaliera con CSI e quelli che ricevevano terapia intermittente ma con dosi elevate (RR = 0.96%; IC 95%, 0.96 -1.06, p= 0.40) [Rodrigo 2014].

La revisione sistematica Cochrane riporta che, nei bambini in età prescolare con frequenti episodi di wheezing, l'uso di CSI intermittente ai primi sintomi ha ridotto alla metà la probabilità di aver bisogno di steroidi orali (490 partecipanti; OR= 0.48; IC 95%, 0.31-0.73) [Chong 2015]. La terapia intermittente è stata associata a un minor numero di eventi avversi gravi (439 partecipanti; OR = 0.42; IC 95%, 0.17-1.02; evidenza di bassa qualità). Non c'era alcuna differenza significativa nei ricoveri ospedalieri o nella qualità di vita percepita dai genitori. Tuttavia, la terapia intermittente è stata associata a miglioramenti dei sintomi sia diurni che notturni. Non vi è stato alcun aumento dei tassi di abbandono della terapia e degli eventi avversi generali e specifici del trattamento.

La revisione sistematica di Kaiser et al. comprende 22 studi su bambini di età inferiore a 6 anni con asma o

wheezing virale ricorrente (esclusi quelli con meno di 2 anni per evitare i soggetti con bronchiolite) [Kaiser 2016]. Degli studi inclusi, 5 analizzano l'efficacia dei CSI ad alto dosaggio ai primi segni di infezione respiratoria per 7-10 giorni nel wheezing ricorrente. La misura di esito primaria è rappresentata dall'utilizzo di steroidi orali per evitare le riacutizzazioni. L'analisi di sottogruppi su bambini con sintomi intermittenti o wheezing virus-indotto moderato-grave ha mostrato esacerbazioni ridotte rispetto al placebo (5 studi; N= 422; RR= 0.65; IC 95%, 0.51-0.81; NNT= 6).

Per quanto riguarda gli eventi avversi della terapia, tre studi citati dalla RS (Bacharier 2008; Ducharme 2009; Zeiger 2011) non riportano differenze significative nell'accrescimento staturale ad un anno versus placebo e versus la terapia continuativa a basse dosi di CSI.

La più recente revisione sistematica dell'Agency for Healthcare Research and Quality ha valutato l'efficacia della terapia intermittente con CSI in diverse popolazioni (da 0 a 4 anni con wheezing ricorrente; di età superiore a 5 anni con asma persistente) [Sobieraj 2018]. Rispetto alla terapia con SABA al bisogno, l'aggiunta intermittente di CSI riduce il rischio di esacerbazioni che necessitano di steroidi per via orale (RR = 0.77; 95% IC, 0.06 – 9.68) e migliora la qualità della vita dei bambini di età inferiore ai 5 anni con sibili ricorrenti durante un'infezione respiratoria. Non vengono però riportate differenze significative per quanto riguarda il rischio di esacerbazione che necessita di ricovero ospedaliero (RR = 0.67; 95% IC, 0.46 - 0.98) o l'assunzione diurna (RR= -0.08; 95% IC, -0.21 - 0.05) o notturna (RR =

-0.04; 95% IC, -0.01 - 0.03) di SABA (qualità delle evidenze bassa).

Rispetto alla terapia continuativa con CSI, quella intermittente non ha comportato differenze statisticamente significative su:

- rischio di esacerbazioni che richiedono steroidi orali (RR= 0.99; 95% IC, 0.80 – 1.22) (qualità delle evidenze bassa)
- ospedalizzazioni (RR= 1.25; 95% IC, 0.34 – 4.56) (qualità delle evidenze bassa)
- uso di farmaci *rescue* diurno (RR= 0.07; 95% IC, -0.04 – 1.08) e notturno (RR= -0.02; 95% IC, -0.07 - 0.3) (qualità delle evidenze bassa).

CONCLUSIONI

Dalle evidenze incluse, di qualità moderata/bassa, si evince che anche nella popolazione prescolare con wheezing intermittente o wheezing ricorrente virus-indotto, ma non persistente, i CSI ad alte dosi somministrati all'inizio di un'infezione respiratoria per 7-10 giorni avrebbero un ruolo nel ridurre la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni che necessitano dell'utilizzo di steroide orale, ma non nella frequenza delle riacutizzazioni, nel rischio di ospedalizzazioni e nell'uso di farmaci *rescue*. I pochi studi inclusi riportano modalità di somministrazione di CSI, tipo di CSI, dose di CSI e periodi di follow up molto differenti tra loro.

In particolare, a differenza di quanto si verifica nei pazienti asmatici in età scolare, nel wheezing virus-indotto moderato-grave la somministrazione dei CSI è raccomandata, ed è quindi di fatto correlata, all'insorgenza degli episodi infettivi (che non sono influenzati dai CSI) e non all'insorgenza del wheezing, per cui

viene meno la relazione diretta tra intervento ed esito (somministrazione anche in assenza di wheezing).

Vi sono pertanto delle remore a raccomandare un utilizzo estensivo di tale modalità, data la possibilità di cicli multipli di steroide inalatorio ad alte dosi nel corso dell'anno in bambini con frequenti infezioni virali delle alte vie respiratorie.

Contrastanti sono i dati sulla sicurezza, poiché solo alcuni studi hanno rilevato una riduzione della velocità di crescita. Questo rischio potrebbe ragionevolmente risultare aumentato in caso di somministrazioni frequenti di CSI ad alto dosaggio.

Rispetto alla somministrazione continuativa a basso dosaggio, poiché la terapia intermittente prevede dosi 4-8 volte maggiori, un'alta frequenza di infezioni respiratorie e/o

di episodi di wheezing potrebbe comportare una maggiore assunzione totale di CSI, riducendo pertanto il rapporto tra benefici ed eventi avversi/costi di questo intervento preventivo.

RACCOMANDAZIONI

9. Nei bambini in età prescolare, con wheezing intermittente o wheezing virus-indotto ricorrente moderato-grave, si potrebbe utilizzare la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio per 7-10 giorni ai primi segni di infezione respiratoria (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).

10. In assenza di dati sulla sicurezza a lungo termine, per il potenziale rischio derivante dal loro sovrautilizzo, nei bambini in età prescolare con episodi di wheezing virus-indotto molto frequenti, la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio deve essere sospesa se gli episodi non si riducono di frequenza (<1/bimestre) (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione negativa forte).

11. I bambini in età prescolare in terapia con CSI intermittente ad alto dosaggio devono essere sempre attentamente monitorati (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).

Bibliografia

- Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al; CARE Network. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1127-1135.e8
- Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998-2005
- Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011032.
- Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, Savdie C, Collet JP, Khomenko L, Rivard G, Platt RW. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:339-53.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). 2019. <http://ginasthma.org> (ultimo accesso luglio 2019).
- 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. pii: e20154496
- Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanke RF Jr, Szefer SJ, Strunk RC, Bacharier LB, Covar R, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128: 956-63.
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017. <https://www.nice.org.uk> (ultimo accesso luglio 2019).
- Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. *Respir Med*. 2013;107: 1133-40
- Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, Lang JE. Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 194. (Prepared by the University of Connecticut Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00012-I.) AHRQ Publication No. 17(18)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2018.
- Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65:407.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011;365:1990-2001.

B-ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria delle vie aeree con andamento cronico recidivante. Per la popolazione in età evolutiva l'asma rappresenta un rilevante problema di salute.

A livello europeo l'asma ha un costo diretto di 19,5 miliardi di euro sostenuto per farmaci, visite ambulatoriali e ricoveri ed un costo indiretto di 14,4 miliardi di euro.

I dati epidemiologici disponibili dello studio SIDRIA (Studi italiani sui disturbi respiratori nell'infanzia e l'ambiente) dimostrano che in Italia la prevalenza dell'asma in età pediatrica si attesta su valori significativi: dal 9,3% al 10,3%, mentre la frequenza delle forme gravi varia dall'1,6% a il 2,3% [Epidemiol Prev 2005]. I costi dell'asma bronchiale (dal 1999 riconosciuta nell'elenco delle malattie croniche ed invalidanti, ai sensi del D.M. 329/99) [Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124: GU Serie Generale n.226 del 25-09-1999 - Suppl. Ordinario n. 174] rappresentano l'1-2% della spesa sanitaria italiana, a cui vanno sommati i costi indiretti dovuti alle assenze dal lavoro dei genitori. Il Libro bianco 2011 riporta che nel 2007 l'asma era tra i primi 10 DRG medici per numerosità di dimissioni nella fascia di età 0-17 in regime di ricovero ordinario [www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf]. Il tasso di ospedalizzazione pediatrico per asma è ulteriormente cresciuto in molte regioni italiane, come testimonia un Report della Scuola Superiore S. Anna, sulla valutazione della performance dei sistemi sanitari re-

gionali pubblicato nel 2016 [www.performance.sssup.it/netval.].

Da tutto ciò deriva la necessità di migliorare l'approccio terapeutico e gestionale dell'asma sia per quanto riguarda il trattamento delle riacutizzazioni, con una scelta appropriata dei farmaci, un corretto dosaggio e relative modalità di somministrazione, sia per implementare il controllo della malattia.

La letteratura scientifica internazionale degli ultimi anni ha infatti messo in luce come l'asma non controllata riguardi circa il 50% dei bambini asmatici, in Europa come negli Usa. Una survey recentemente realizzata negli Stati Uniti [Zahran HS, 2017], ha evidenziato come tale problema interessi il 47% dei bambini tra 0 e 4 anni, il 38 % tra 5 e 11 anni e il 35% nella fascia 12-17 anni. I dati ricavati da un registro americano relativi a 2.500.000 visite ambulatoriali effettuate in un anno, in bambini asmatici dai 6 ai 17 anni [Rege S 2019], hanno documentato come nel 36%, e rispettivamente nel 34%, dei casi non venga riportato nella valutazione il grado di controllo e la gravità dell'asma, e che questo si associ ad un maggiore uso di steroidi orali o per inalazione. Uno studio appena pubblicato [Licari A, 2019] ha evidenziato come solo il 30% dei bambini ed adolescenti valutati (età media 11,5 anni) presenti una condizione di asma ben controllata, il 47% sia solo parzialmente controllata ed il 24% sia non controllata, e come la percezione della malattia, misurata mediante scale visuo-analogiche (VAS), oltre che la misurazione della funzionalità respiratoria, sia utile per ottenere tale valutazione. Un altro recentissimo studio, oltre a confermare che il 31% dei

bambini seguiti correttamente per asma non è controllato, osserva che uno dei maggiori fattori di rischio è rappresentato dalla coesistenza di rinite allergica (De Vittori et al) e che la valutazione combinata di FEV1 e di rinomanometria e nFeNO è indispensabile per documentarlo. Ovviamente questo accentua i problemi della terapia con steroidi inalatori, che deve evitare sovradosaggi [De Vittori V, 2019].

Il documento GINA pubblicato nel 2018 [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf], e la sua revisione del 2019 [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf], ribadiscono la necessità di implementare gli aspetti comunicativi e di condivisione del percorso terapeutico attraverso il *Patient Engagement*, coinvolgimento attivo del paziente, e dei suoi familiari, nel percorso di cura, secondo la prospettiva della Medicina partecipativa.

Risulta indispensabile, quindi, implementare un'efficace comunicazione con il paziente ed i genitori, da parte dei pediatri, ospedalieri e di famiglia, per migliorare il *self management* della malattia, aspetto cruciale di tutte le malattie croniche [Harris K, 2019].

Bisogna insistere affinché risulti ben chiara la distinzione tra farmaci *reliever*, per il trattamento degli episodi acuti, da quelli utilizzati per il controllo, per evitarne un uso improprio che ne comprometta l'efficacia [Reddel HK, 2017].

È altresì importante cercare di attuare una medicina "personalizzata" incentrata sulle esigenze del singolo bambino, adeguando l'approccio

terapeutico al livello di gravità della malattia ed utilizzare le strategie di *step up* o *step down* sulla base della risposta clinica [www.ginasthma.org]. Per far questo occorre un continuo monitoraggio, in cui è necessario un coinvolgimento attivo del bambino e dei relativi *caregivers*, in momenti programmati di rivalutazione da parte dei pediatri di famiglia, oltre che dei centri ospedalieri, con l'esecuzione di test di funzionalità respiratoria: spirometria, test di bronco-reversibilità o la misurazione dell'ossido nitrico (NO) nell'aria espirata.

Sempre nel documento GINA (10), viene enfatizzata non solo l'importanza di ottenere il controllo dell'asma, seguendo il paziente con un regolare follow-up, rivalutando in maniera accurata i sintomi, la funzionalità respiratoria e prevenendo il rischio di riacutizzazioni, ma anche modulando la necessità di farmaci, secondo un percorso "circolare" che ne consenta la corretta gestione.

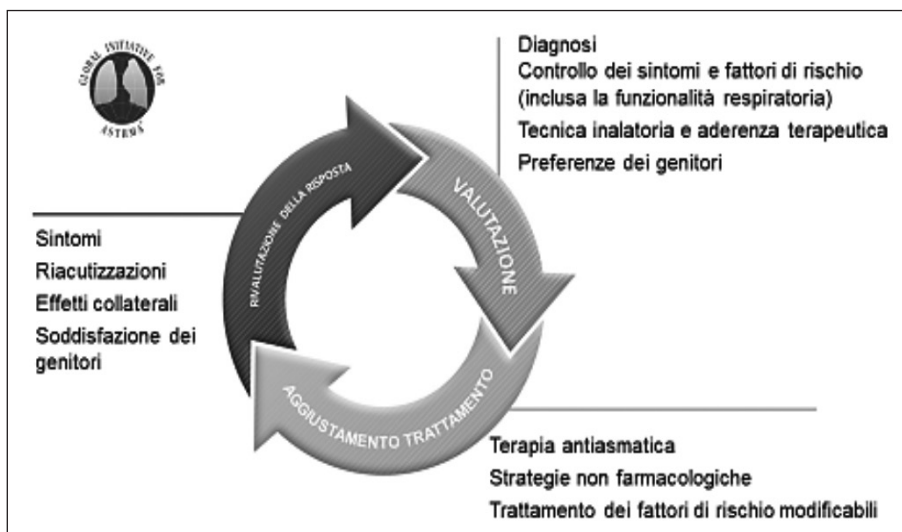
Tale percorso prevede tre punti fondamentali che corrispondono a:

- valutare il paziente
- personalizzare il trattamento
- rivalutare la risposta al trattamento

Tale percorso va condiviso tra Ospedale e Territorio in maniera virtuosa ed altrettanto circolare, facilitando, una condivisione dell'iter terapeutico e di monitoraggio del controllo. La scarsa aderenza alla terapia, uno dei fattori che maggiormente contribuiscono allo scarso controllo, può dipendere da varie ragioni, ma una di queste, forse la più comune, è il timore degli effetti collaterali dei farmaci ed, in particolare, dei cortisonici inalatori (CSI) somministrati in maniera continuativa e per lungo tempo. Spesso la terapia viene sospesa nei periodi di apparente benessere e frequentemente si osserva la tendenza sia da parte dei genitori, che degli adolescenti, a sovrastimare il livello di controllo raggiunto, non percependo la presenza o gravità dei sintomi [Harris K, 2017]. Ma se gli effetti collaterali dei CSI, somministrati per tempi prolungati, possono manifestarsi quando si utilizzano ad alti dosaggi, è noto che quando questi vengono prescritti e somministrati alla dose minima efficace e per il tempo necessario, i loro benefici superano di gran lunga i potenziali effetti collaterali ed i rischi associati ad un'asma poco controllata [Reddel HK, 2019].

Non va dimenticato, infatti, che il ripetersi degli episodi acuti di asma e la persistenza dell'infiammazione delle vie aeree provocano nel tempo una progressiva riduzione della funzionalità respiratoria, che può divenire irreversibile per perdita di elasticità delle vie aeree e per processi di rimodellamento delle pareti bronchiali. Inoltre, il mancato controllo dell'asma dà luogo a riacutizzazioni anche molto gravi, potenzialmente fatali, con conseguente assunzione di cortisonici per via sistemica, ricorso a visite mediche non programmate, accessi al Pronto Soccorso, maggiore necessità di ricovero ospedaliero, evoluzione verso la cronicità nell'adulto, alterata qualità della vita, assenze lavorative dei genitori [Costa DD, 2018; Licari A, 2018].

Il miglioramento della continuità assistenziale e la valorizzazione dei centri di riferimento, e del pediatra di famiglia, sono pertanto obiettivi fondamentali per la definizione dei percorsi in rete più idonei per la gestione dell'asma infantile sul territorio nazionale, limitando ai casi più gravi il ricorso alla ospedalizzazione e riducendo così i costi della spesa sanitaria.



Bibliografia

- Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Jul - Aug;95(4):401-409.
- De Vittori V, 2019 Pacilio A, Indinnimeo L, Marazzato M, De Castro G, Brindisi G, Schiavi L, Tosca M, Duse M, Zicari AM. When asthma and rhinitis coexist, could rhinitis reduce asthma control in children? *Allergy Asthma Proc*. 2019 May 1;40(3):210. doi: 10.2500/aap.2019.40.4219. PMID: 31018900
- *Epidemiol Prev* 2005; 29(2) Suppl: 1-96.
- Field MJ, Lohr KN, eds. *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. Washington, D.C.: Institute of Medicine, National Academy Press 1992.
- Harris K, Mosler G, Williams SA, Whitehouse A, Raine R, Grigg J. Asthma control in London secondary

- school children. *J Asthma*. 2017;54(10):1033-1040.
- Harris K, Mosler G, Grigg J. Theory-based self-management intervention to improve adolescents' asthma control: a cluster randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2019 Apr 23;9(4):e025867.
 - https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf.
 - <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
 - Licari A, Marseglia G, Tosca MA, Ciprandi G. Asthma control in children and adolescents: a study in clinical practice. *J Asthma*. 2019 Apr 24:1-3.
 - Licari A, Brambilla I, Marseglia A, De Filippo M, Paganelli V, Marseglia GL. Difficult vs. Severe Asthma: Definition and Limits of Asthma Control in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018 Jun 19;6:170.
 - Management della Sanità. Sistema di valutazione del "network delle regioni": punti di forza e miglioramenti-Laboratorio MES Sant'Anna, Università di Milano Bicocca, Bologna. www.performance.sssup.it/netval.
 - Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, Buhl R, Cruz AA, Fleming L, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Pedersen SE, Sheikh A, Yorgancioglu A, Boulet LP. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019 Jun 27;53(6).
 - Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, Peters MJ. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016688.
 - Rege S, Kavati A, Ortiz B, Mosnaim G, Cabana MD, Murphy K, Aparasu RR. Documentation of asthma control and severity in pediatrics: analysis of national office-based visits. *J Asthma*. 2019 Jan 18:1-12. doi: 10.1080/02770903.2018.1554069.
 - Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124: GU Serie Generale n.226 del 25-09-1999 - Suppl. Ordinario n. 174.
 - www.ginasthma.org
 - www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf
 - www.gimbenews.it Vol. 1, n. 1 Dicembre 2008.
 - Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Johnson C. Long-term control medication use and asthma control status among children and adults with asthma. *J Asthma*. 2017 Dec;54(10):1065-1072.

È appropriata la somministrazione di CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma intermittente?

È appropriato l'aumento del dosaggio dei CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma persistente già in terapia di fondo?

Le più importanti LG internazionali e nazionali riportano le raccomandazioni sulle scelte terapeutiche da effettuare a seconda che un accesso acuto asmatico sia lieve, oppure moderato-grave.

Nella pratica clinica, soprattutto quando la terapia inalatoria è effettuata con il nebulizzatore, è molto frequente associare agli Short Acting β_2 -Agonisti (SABA), farmaci di 1^a scelta nell'attacco acuto di asma, un corticosteroide inalatorio (CSI).

Sono state quindi valutate le prove di efficacia e sicurezza su questa associazione (SABA + CSI) rispetto alla terapia standard dell'attacco asmatico acuto, costituita dai SABA, con eventuale aggiunta o meno ipratropio bromuro e/o CSS, su esiti clinicamente rilevanti come una più rapida regressione dei sintomi, un minore utilizzo di corticosteroidi sistemici, un minor tasso di ospedalizzazione o di permanenza in Pronto Soccorso.

Si è cercato di verificare inoltre se nei soggetti con asma persistente, che già utilizzano CSI come terapia di fondo, aumentarne occasionalmente il dosaggio del CSI nel caso di accesso acuto possa essere vantaggioso relativamente agli esiti sopra riportati.

L'intervento e gli esiti considerati in questo quesito non riguardano la terapia di fondo dell'asma o del wheezing intermittente con CSI ad alto dosaggio *as-needed*, la cosiddetta *pre-emptive therapy* (v. cap. "Wheezing").

Per quanto riguarda i CSI nell'asma acuto, la popolazione di riferimento è costituita da pazienti in età pediatrica, di età superiore ai 5 anni, sia in un setting di cure primarie che nei Dipartimenti di emergenza.

Sono state incluse 2 Linee Guida (LG), entrambe successive al 2013 e di buona qualità metodologica [BTS/SIGN British guideline on the management of asthma 2019, e SIP (Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica Linea Guida SIP-Aggiornamento 2016)].

È stato incluso anche il Technical Report GINA 2019 [GINA 2019].

Non sono state pubblicate RS e studi pertinenti successivamente alla chiusura della bibliografia di questi tre documenti, ma sono stati inclusi, per la specifica attinenza al quesito, 2 RS [Su 2014, Kew 2016] e 6 RCT [Chen 2013, Alangari 2015, Arulparithi 2015, Demirca 2015, Razi 2017, Saito 2017].

Strategia di ricerca, valutazione metodologica e sintesi dei risultati sono riportati in Appendice.

Nel capitolo relativo all'utilizzo dei CSI nell'asma acuto, le LG BTS 2019 riportano che non ci sono prove sufficienti a supportare l'uso dei CSI quale trattamento alternativo o aggiuntivo agli steroidi orali. Raccomandazione di tipo A, LoE da 1+ (>5 anni) a 1- (<5anni).

Il livello di prova elevato è sostenuto da 3 RS Cochrane [Edmonds 2000, Edmonds 2003e McKean 2003] e da 6 RCT che hanno valutato soprattutto l'utilizzo della budesonide o fluticasone.

Le LG SIP 2016, sulla terapia dell'attacco acuto di asma in bambini di età superiore a 2 anni, riportano che in corso di attacco acuto non si dovrebbero utilizzare i corticosteroidi per via inalatoria (CSI) in alternativa o in aggiunta agli steroidi sistemici (CSS). Non si dovrebbe, inoltre, aumentare la dose di CSI nei bambini già in trattamento di fondo con tali farmaci, che dovranno essere assunti alle dosi abituali

(Raccomandazione numero 9. Negativa Debole).

Il livello di prova è sostenuto da 5 RS di buona qualità metodologica [Edmonds 2000, Edmonds 2003, Quon 2010, Su 2014, Beckhaus 2014] e 3 RCT pubblicati successivamente alla data di chiusura delle bibliografie delle RS [Alangari 2015, Arulparithi 2015, Demirca 2015]. La qualità delle evidenze non è alta ma moderata, anche per l'eterogeneità degli interventi, quindi per l'inconsistenza dei risultati.

Sulla base di 2 recenti studi [O'Byrne 2018, Bateman 2018], il Technical Report GINA 2019 ha inserito una nuova raccomandazione per tutti i pazienti asmatici di età >12 anni, anche quelli con asma lieve allo step 1, relativa la somministrazione dell'associazione budesonide-formoterolo ad ogni episodio, sconsigliando nel contempo la somministrazione del solo SABA.

Per i bambini di età compresa tra 6 e 11 anni invece, l'aggiunta di CSI a basse dosi allo Step 1 è indicata come opzionale.

Si deve inoltre sottolineare che i 2 studi sono di bassa qualità metodologica e gravati da importanti bias; inoltre sono stati condotti su pazienti adolescenti e adulti allo step 2, per cui, in assenza di altre evidenze, non risulta condivisibile la trasferibilità dei risultati anche ai pazienti in età pediatrica allo step 1.

Nel capitolo 4 (Management of worsening asthma and exacerbations Treatment in acute care settings such as the emergency department), la gestione ambulatoriale prevede la somministrazione ripetuta di SABA ed eventuale CSO. I CSI non vengono raccomandati.

Invece è riportato che, solo in un setting di emergenza, la sommini-

strazione di CSI ad alte dosi entro la prima ora dalla presentazione riduce la necessità di ricovero in pazienti che non ricevono corticosteroidi sistemici (Evidenza A). Se somministrati in aggiunta ai corticosteroidi sistemici, le prove sono contrastanti (Evidenza B). Nel complesso, i CSI sono ben tollerati, tuttavia il costo è un fattore importante e la molecola da utilizzare, la dose, e la durata del trattamento con CSI nella gestione dell'asma nel pronto soccorso non sono ancora stati definiti. [Edmonds 2012].

Anche l'algoritmo della gestione delle recrudescenze in setting di Emergenza non prevede la somministrazione dei CSI ma solo dei corticosteroidi sistemici (Box 4-4).

Nel capitolo 6 (Asthma in children 5 years and younger) i CSI sono indicati come "opzione disponibile" quando è richiesto un trattamento in aggiunta al SABA nei casi di recrudescenza.

Il report GINA costituisce la più recente, ma non sistematica, sintesi di evidenze sull'asma bronchiale attualmente disponibile.

Nulla è stato pubblicato successivamente, ma è opportuno riportare, anche se datati e già inseriti nelle LG, i riferimenti più attinenti al quesito, importanti al fine della corretta elaborazione delle raccomandazioni.

La RS di Su et al. valuta l'efficacia dei CSI nel ridurre il tasso di ospedalizzazione rispetto al placebo o ai CSO; include 10 RCT. Il grado di ospedalizzazione nei bambini trattati con CSI ad alte dosi (400-2000 µg) non era significativamente diverso rispetto a quelli trattati con CS orali (prednisone 1-2 mg/kg/die), ma inferiore rispetto a quelli trattati con placebo.

La RS di Kew et al. [Kew 2016] include pazienti con asma persistente già in terapia di fondo con CSI. Ai primi segni di riacutizzazione il dosaggio dei CSI era raddoppiato nei gruppi di intervento, mentre quelli di controllo continuavano ad assumere la dose abituale di mantenimento.

L'outcome era la riduzione della gravità delle riacutizzazioni e/o dell'utilizzo di steroidi orali.

Per quanto riguarda la necessità di corticosteroidi orali, non c'erano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi (OR = 0.89, 95% CI = 0.68-1.18).

Abbiamo infine incluso 6 RCT [Chen 2013, Alangari 2014, Demirca 2015, Alulparithi 2015, Razi 2017, Saito 2017] che hanno valutato l'aggiunta di CSI, soprattutto budesonide, alla terapia standard dell'accesso acuto, con differenti dosaggi e modalità di somministrazione, confrontata con terapia standard più placebo o soluzione fisiologica, in pazienti di età variabile (7-72 mesi; 2-18 anni; 5-18 anni), che accedevano in pronto soccorso con asma acuto. I risultati ottenuti sugli esiti considerati (degenza in PS, tasso di ricovero, parametri funzionalità respiratoria) sono contrastanti.

Nell'ambito dell'eterogeneità degli studi possiamo tuttavia identificare 3 sottogruppi, che corrispondono alle 3 condizioni più frequenti nella nostra pratica clinica:

1. il paziente che non è in terapia di fondo, che ha un episodio di asma lieve, a cui noi prescriviamo solo lo spray di salbutamolo, salvo peggioramento;
2. il paziente che non è in terapia di fondo, che ha un episodio di asma moderato, a cui noi prescriviamo lo spray di salbuta-

molo ed il CSO;

3. il paziente che è in terapia di fondo, che ha un episodio di asma a cui noi prescriviamo lo spray di salbutamolo in aggiunta al CSI, assunto come controller.

Nei casi 2 e 3, cioè quando il confronto è con pazienti che ugualmente assumono CS (o per os, per la gravità dell'episodio, o CSI a basse dosi come controller) il CSI non dà risultati differenti.

Nel caso 1, analizzando gli studi primari su questo specifico confronto, i risultati sono tutti coerenti e statisticamente significativi, anche se gli studi hanno una bassa numerosità campionaria e sono spesso gravati da diversi bias.

In sintesi:

3 studi nella metanalisi "B" di Su et al. 2014 (a favore, statisticamente significativa)

- Singhi 1999 a favore_ risultati SS
 - Milani 2004 a favore_ "miglioramenti" clinici; risultati SS solo su esito surrogato
 - Sekerel 2005 risultati non SS, ma non somministrano salbutamolo
- Cher et al 2013 (a favore, statisticamente significativa)
- Saito et al 2017 (a favore, statisticamente significativa)
- Razi et al 2017 (a favore, statisticamente significativa).

CONCLUSIONI

Le evidenze scientifiche attinenti al quesito sono molto eterogenee per tutti gli elementi del PICO:

1. popolazione: età (adulti/bambini); step dell'asma (step 2/non specificato); gravità dell'attacco acuto (lieve, moderato/grave)
2. intervento: molecola di CSI (budesonide, fluticasone, ecc.), do-

saggio (basso/aumentato), associazione (SABA + CSI, SABA+ CSI + Ipratropio/CSO, non specificato)

3. confronto; SABA + placebo, SABA + CSS, solo CSS, non specificato
4. esito: ospedalizzazioni, FEV1, eventi avversi gravi, necessità di CSS, aumento dose CSS, consumo di SABA, durata dell'attacco/ del ricovero, visita specialistica, qualità della vita.

A fronte di questa molteplicità di variabili, pochi sono gli studi che hanno potuto dare una risposta trasferibile alla popolazione pediatrica e sugli esiti rilevanti nella pratica clinica (ospedalizzazioni, uso di CSS). L'eterogeneità, inoltre, comporta spesso conflittualità e quindi inconsistenza dei risultati, per cui non è possibile formulare raccomandazioni forti.

Al momento le evidenze risultano coerenti e a favore dei CSI solo se si confronta l'associazione SABA+CSI con SABA + placebo, quindi i pazienti che potrebbero trarre vantaggio dai CSI nell'attacco acuto sono quelli che non assumono CSI per terapia di fondo, o quelli con attacco acuto che non assumono CSO. Anche se non è ancora stata fatta un'analisi costo-benefici che tenga conto del rischio di ospedalizzazione, della durata dell'attacco acuto e di altre variabili rilevanti, si deve tener conto che associare i CSI al SABA comporta un aumento dei costi diretti della terapia inalatoria del 550% e che generalmente il costo dei CSI è il 1.000% di quello dei CSO.

Le LG SIGN-BTS 2019 e SIP 2016 non raccomandano la somministrazione dei CSI durante l'attacco acuto di asma, né raccomandano di aumentare la dose di CSI nei pazienti già in

terapia di fondo.

Nel report GINA 2019 si raccomanda la somministrazione dell'associazione budesonide-formoterolo ad ogni episodio di asma, anche lieve, ma lo scopo è soprattutto di ridurre la frequenza delle recrudescenze: l'associazione è raccomandata essenzialmente come alternativa alla terapia di fondo.

Per quanto riguarda invece l'appropriatezza dei CSI nell'asma acuto, il GINA ne suggerisce l'utilizzo solo nei Dipartimenti di Emergenza, ma non nel setting ambulatoriale.

Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire quale sia il tipo di steriode e quale il dosaggio più efficace, quale il dispositivo di somministrazione più appropriato e quali i pazienti che possono maggiormente beneficiare della terapia con CSI in fase acuta.

RACCOMANDAZIONI

12. I corticosteroidi per via inalatoria (CSI) non dovrebbero essere assunti in alternativa o in aggiunta agli steroidi sistemici (CSS) in corso di un attacco acuto d'asma moderato-grave. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione negativa debole).

13. Nei bambini già in trattamento di fondo con CSI, non è necessario aumentarne il dosaggio in corso di attacco acuto (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione negativa debole).

14. Nei bambini che non assumono CSI come controller (Step 1), in corso di asma acuto lieve o moderato che non regredisce entro la pri-

ma ora con SABA in monoterapia, si possono aggiungere i CSI in alternativa ai CSS. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole). In caso di insuccesso (peggioramento dell'asma), i CS dovranno essere prontamente somministrati per via sistemica. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte).

*Per i **dosaggi dei farmaci** si rimanda alle tabelle 1-9 in Appendice

Bibliografia

- Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Chest*. 2014 Apr;145(4):772-778.
- Arulparithi CS, Babu TA, Ravichandran C, et al. Efficacy of nebulised budesonide versus oral prednisolone in acute severe asthma. *Indian J Pediatr*. 2015;82:328-32.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
- Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:326-34.
- BTS/SIGN British guideline on the management of asthma A national clinical guideline 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- Chen AH1, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013 Nov;18 Suppl 3:47-52.
- Demirca BP, Cagan H, Kiykim A, et al. Nebulized fluticasone propionate, a viable alternative to systemic route in the management of childhood moderate asthma attack: A double-blind, double-dummy study. *Respir Med*. 2015;109:1120-25.
- Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3 – Update 2012
- Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019 <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Kew KM, Quinn M, Quon BS. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 7
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- Quon BS, FitzGerald JM, Lemièrre C, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12
- Su XM, Yu N, Kong LF, et al. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:24-30.
- Volovitz B, Bilavsky E, Nussinovitch M. Effectiveness of high repeated doses of inhaled budesonide or fluticasone in controlling acute asthma exacerbations in young children. *J Asthma* 2008;45(7):561-7.

Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?

Le opzioni possibili per l'upgrade terapeutico nei pazienti pediatrici con malattia asmatica, in cui la sintomatologia non si dimostra adeguatamente controllata dalla terapia inalatoria steroidea continuativa, sono state recentemente oggetto di accesi dibattiti sulla stampa medica specializzata, anche e specialmente a causa dei diversi orientamenti espressi in merito da alcune fra le principali Linee Guida internazionali, quelle britanniche *in primis*.

I lavori da selezionare hanno preso in esame una popolazione di bambini di età superiore ai 5 anni o adolescenti, già in terapia con CSI e già dimostratisi in scarso controllo clinico.

Sono state ricercate ed incluse le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica e la sicurezza dell'add-on dallo step 2 allo step 3 della terapia di fondo dell'asma persistente con *Long Acting* β 2-Agonisti

(LABA) o anti leucotrienici (LTRA) e CSI a basse dosi confrontata con CSI a dosi moderate o alte.

Sono stati considerati gli studi su esiti clinicamente rilevanti: numero di riacutizzazioni asmatiche che necessitavano dell'utilizzo di β 2-Agonisti o steroide sistemico come *rescue-therapy* e, come esiti secondari, il numero di accessi in PS, i ricoveri ospedalieri

Alla fine della ricerca sono emersi 13 documenti rilevanti e potenzialmente pertinenti di cui solo le LG British Thoracic Society-Scottish Intercollegiate Guideline Network [BTS/SIGN Asthma children guidelines 2019] e quelle del National Institute for Health and Care Excellence [NICE Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management 2017] sono state incluse nelle nostre analisi finali; entrambe sono infatti dotate di ottima qualità metodologica.

Abbiamo comunque voluto prendere in considerazione anche le raccomandazioni contenute nel GINA Technical Report 2019 [GINA 2019].

Strategia di ricerca delle evidenze, valutazione metodologica e sintesi dei risultati in Appendice.

In sintesi, per lo Step-Up 2° >3°:

- Le LG BTS-SIGN danno una raccomandazione debole (grado B) al trattamento opzionale con LTRA oppure con LABA, considerando l'incremento di dose dei CSI solo in caso di scarso controllo dopo i tentativi di *add-on*.
- Le LG NICE propongono una raccomandazione, anche in questo caso debole (*consider*), ad iniziare la terapia con un LTRA, subito seguita da un'ulteriore raccomandazione debole per il viraggio verso un LABA in caso

di insuccesso dei LTRA, dopo un periodo di monitoraggio di 4-8 settimane.

C. Il GINA Technical Report 2019 prevede invece l'incremento della dose giornaliera di CSI solo in una fase successiva a quella dell'*add-on* con LABA.

L'outcome, per tutte le LG, è sempre il buon controllo sintomatologico dell'Asma.

Tre documenti, due dotati di ottima validità interna e uno comunemente utilizzato dagli specialisti, propongono dunque indirizzi terapeutici diversificati per lo Step 3 e la gestione della terapia con CSI. Abbiamo pertanto deciso di approfondire le basi delle evidenze che, nelle LG, sostengono queste raccomandazioni e la loro forza.

Nelle LG BTS-SIGN troviamo le seguenti affermazioni, affiancate alle raccomandazioni e collegate, in parte, a Livelli di Evidenza (LoE) secondo il sistema SIGN:

- L'aggiunta di LABA inalatori ai soli CSI migliora la funzione polmonare e la sintomatologia, diminuendo gli attacchi asmatici negli adulti e nei bambini. I LABA non devono essere usati se non in combinazione con i CSI. (LoE per 5-12 anni = 1++)
- Le evidenze che indirizzano alla scelta dei LABA sono più robuste negli adulti che non nei bambini.
- Nei bambini le opzioni per l'inizio della terapia *add-on* sono limitate ai LABA e agli LTRA, con evidenze che supportano entrambe le opzioni singolarmente, ma insufficienti per affermare l'uso preferenziale dell'una rispetto all'altra (LoE per 5-12 anni = 1++) (ref. 16).

Il riferimento bibliografico (n. 16)

corrisponde alla RS Cochrane di Chauhan et al. [Chauhan 2014] sull'efficacia dei LABA vs LTRA nella terapia add-on. Si tratta di una RS con metanalisi di 18 studi randomizzati di cui solo 2 pediatrici; in realtà uno di questi due studi si era occupato dell'efficacia dei due farmaci nella prevenzione della sola asma da esercizio fisico. Nell'unico lavoro selezionato strettamente pertinente, svolto su bambini dai 7 ai 16 anni con test di bronco-reversibilità indicativo di uno scarso controllo, Lemanske e colleghi non dimostrarono alcuna differenza significativa tra i due tipi di intervento nel prevenire le esacerbazioni asmatiche richiedenti terapia con steroidi orali. Gli autori della RS concludevano che, negli adulti, l'aggiunta dei LABA è moderatamente superiore a quella dei LTRA nel ridurre le esacerbazioni trattate con corticosteroidi orali, con una riduzione assoluta di 2 punti percentuali; a causa della scarsità di studi pediatrici non era invece possibile trarre conclusioni definitive sulla migliore terapia add-on nei bambini. La raccomandazione delle LG BTS-SIGN appare dunque coerente con la base dell'evidenza in quel momento disponibile in letteratura a giudizio degli estensori di queste LG.

Anche le LG NICE riportano alcune affermazioni a sostegno della raccomandazione relativa all'uso preferenziale dei LTRA in età pediatrica.

- La revisione clinica evidenzia come il maggior beneficio dato dalla scelta degli LTRA rispetto ai LABA consti nella riduzione del numero di esacerbazioni. Mancano evidenze per un impatto favorevole sulle esacerbazioni

con ricovero, infatti a causa del basso numero di ospedalizzazioni sarebbero necessarie migliaia di partecipanti in uno studio perché avesse la necessaria potenza. Infine, esiste qualche evidenza che i LABA migliorino la qualità della vita ma questo *outcome* era statisticamente significativo solo in uno studio.

- Le evidenze nella popolazione di 5-16 anni sono scarse. La maggior parte di esse deriva da uno studio [Lenney 2013] con un basso numero di partecipanti (circa 50) e un numero ancora minore con risultati disponibili per tutti gli *outcomes*. Nell'insieme le prove di efficacia derivanti da questo studio suggeriscono che i CSI a basse dosi e l'associazione CSI+LTRA portino ad un beneficio clinico rispetto all'associazione CSI+LABA, in particolare per le esacerbazioni gravi, la qualità di vita e le ospedalizzazioni. Il Comitato ha evidenziato la qualità molto scarsa dell'evidenza e la bassa numerosità campionaria.
- In tutte le analisi di sensitività l'associazione CSI+LTRA rimaneva l'opzione maggiormente costo-efficace.

Nel citato RCT in doppio cieco di Lenney et al., denominato "studio MASCOT", un gruppo di bambini in età scolare veniva trattato con soli CSI a basse dosi, un gruppo con CSI+LABA e un gruppo con CSI+LTRA, per 48 settimane. Le comparazioni erano fra CSI e CSI+LABA, fra CSI e CSI+LTRA e infine fra CSI+LABA e CSI+LTRA. Gli outcomes indagati furono le esacerbazioni gravi trattate con steroidi orali, la QoL, le ospedalizzazioni, le variazioni del FEV1 e le infezioni intercorrenti.

Per quanto riguarda in particolare il confronto fra le due diverse strategie di *add-on*, come è possibile vedere nella Tabella 60 della LG NICE, per nessuno dei 5 *outcomes* presi in esame nello studio di Lennéy i risultati furono significativi; fu dimostrata soltanto una diffusa e netta tendenza favorevole agli LTRA, tranne che per le variazioni del FEV1.

L'assenza di significatività statistica per tutti gli *outcomes* indagati nell'unico studio pediatrico sull'argomento incluso dagli autori delle LG NICE rende dunque poco comprensibile la scelta di una raccomandazione comunque positiva, per quanto debole. Essi dichiarano che la scelta di raccomandare l'uso iniziale e preferenziale degli LTRA nello Step-up è connessa alla loro maggior costo-efficacia, ma è pure vero che non era stato possibile, a causa della carenza di lavori pediatrici, costruire un modello di analisi economica specificamente dedicato all'età pediatrica. Questo orientamento risulta infatti mutuato da analisi economiche su lavori nell'adulto, laddove gli autori avevano dimostrato, tramite modelli previsionali, la miglior costo-efficacia dell'associazione CSI-LTRA. È noto che la produzione di LG da parte del National Institute for Health and Care Excellence ha preso inizio in Gran Bretagna con il preciso scopo di migliorare non solo l'appropriatezza delle cure ma, in particolare, la loro costo-efficacia e questo fatto può di per sé spiegare gli orientamenti del NICE.

In merito alla terza opzione, cioè all'incremento della dose dei CSI, mentre il Technical Report GINA 2019 prevede, senza una vera e propria raccomandazione, l'incre-

mento della dose come opzione alternativa ai CSI+LABA allo Step 3, le LG BTS-SIGN lo considerano solo in caso di scarso controllo dopo l'aggiunta del LABA ai CSI. Le LG NICE si esprimono invece negativamente in merito all'incremento della dose, ma senza fornire una specifica raccomandazione, dichiarando che le prove di efficacia nei bambini dimostrano che non esiste differenza clinica fra CSI a dosi medie e CSI a basse dosi per quanto riguarda l'uso dei farmaci *reliever* e per la funzionalità polmonare. Dalle tabelle delle evidenze si evince che le prove di efficacia a supporto di questa affermazione sono costituite da un unico lavoro [Meltzer 2007] nel quale erano stati confrontati due gruppi che assumevano dosaggi diversi di CSI (197 bambini di età media 8 anni e mezzo, in scarso controllo con CSI). In questo lavoro furono dimostrate differenze significative ma clinicamente non rilevanti solo per i seguenti indicatori d'esito a 12 settimane: uso di farmaci *reliever*, modificazione media di FEV1 e PEF, numero di infezioni intercorrenti. Dalla ricerca delle Revisioni Sistematiche, pubblicate a partire dalla chiusura della ricerca nelle LG NICE (Settembre 2016), sono state incluse solo due [Chauhan 2017, Sobieraj 2018].

Nessuna delle due si è occupata del confronto diretto fra *add-on* con LTRA e *add-on* con LABA; l'*add-on* con LTRA e l'*add-on* con LABA sono stati confrontati con i CSI, in monoterapia, allo stesso dosaggio e a dosaggio aumentato.

La prima RS in ordine di pubblicazione [Chauhan 2017], di bassa qualità complessiva, ha messo a confronto la strategia *add-on* con

LTRA con la strategia CSI da soli allo stesso dosaggio e a dosaggio aumentato; in questa seconda comparazione non è stata dimostrata nessuna differenza significativa fra i due tipi di intervento per nessuno dei numerosi indicatori d'esito presi in considerazione.

La seconda RS [Sobieraj 2018], di qualità complessiva alta, raccoglie 16 RCT per un totale di più di 22.000 pazienti di età superiore ai 4 anni, nei quali era stato effettuato il confronto fra *Maintenance and Reliever Therapy* (MRT con CSI+LABA per periodi limitati di tempo) vs CSI cronici da soli (a dosaggi uguali e a dosaggi superiori rispetto a quelli della MRT) ma anche vs CSI+LABA cronici (con i CSI a dosaggi uguali e a dosaggi superiori rispetto a quelli della MRT).

I risultati pertinenti al nostro quesito clinico in questa RS sono quelli delle Metanalisi relative all'efficacia della MRT vs CSI a dosi superiori che evidenziano un rischio di circa il 40% inferiore, per i gruppi MRT, di sviluppare esacerbazioni asmatiche gravi nei pazienti di età superiore a 12 anni e negli adulti. Anche nei pazienti di età 4-11 anni la MRT si è dimostrata superiore ai CSI da soli nel ridurre, di circa il 50% in questo caso, le esacerbazioni asmatiche gravi (risultati provenienti da un singolo studio).

Sobieraj e colleghi concludono che la MRT è associata ad un minor rischio di esacerbazioni asmatiche e che le evidenze per la fascia di età 4-11 anni sono ancora limitate. La ricerca degli studi primari randomizzati sulle terapie di *upgrade* nell'Asma pubblicati dopo la chiusura della ricerca bibliografica nella LG NICE (Settembre 2016), portata avanti con la sola esclusione inizia-

le degli studi di comparazione fra diversi *devices*, ha poi ottenuto 58 risultati riportati in Appendice, di cui solo due [Jenkins 2017, Jackson 2018] sono risultati pertinenti al quesito clinico.

Il primo studio [Jenkins 2017] è in realtà un'analisi post-hoc di 3 precedenti RCT [Scicchitano 2004, O'Byrne 2005, Rabe 2006] nei quali i pazienti arruolati si trovavano già in terapia con CSI ed erano in scarso controllo sintomatologico: il confronto veniva fatto fra un'associazione CSI (a dose moderata) +LABA usata come *maintenance and reliever therapy* (MRT) e un CSI a dose elevata.

La qualità metodologica complessiva dei lavori è risultata mediamente molto bassa. Il risultato principale di questa analisi *post-hoc* su 1239 pazienti di età compresa fra i 4 e gli 80 anni (con risultati non separati per fasce di età) è stata la differenza statisticamente significativa a favore della Maintenance and Reliever Therapy per quanto riguardava i tempi di comparsa delle esacerbazioni gravi nell'arco di un anno, limitatamente ai pazienti che, nella fase di *run-in*, avevano fatto uso di terapia *reliever* per più di una volta al giorno. I tre RCT originali furono totalmente sponsorizzati da un'azienda farmaceutica e manca una qualsivoglia dichiarazione in merito all'influenza avuta dall'azienda e dagli autori sui dipendenti sulla conduzione dei trial e sull'analisi dei risultati.

Il secondo lavoro [Jackson 2018], di qualità metodologica modesta, su bambini dai 4 agli 11 anni, fa parte di un progetto denominato STICS (STep-up Yellow Zone Inhaled Corticosteroids to Prevent Exacerbations, nell'ambito dell'A-

sthmaNet Steering Committee del National Heart, Lung, and Blood Institute) che si propone di studiare, nelle varie fasce di età, l'efficacia di una strategia di gestione dell'asma persistente che prevede una moltiplicazione (x 5 nei bambini) delle dosi di mantenimento dei CSI in occasione dei primi segni di deterioramento del controllo. Nelle 48 settimane di durata dello studio di Jackson sono state rilevate differenze non significative per i principali *outcomes* clinici, mentre differenze significative erano presenti solo per il consumo dei soli CSI (- 14%) e per il consumo di sistemici+CSI (- 16%).

Anche la crescita staturale risultò inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, pur con differenze di minima rilevanza clinica (vedi Appendice).

CONCLUSIONI

Due recenti, importanti e valide Linee Guida danno raccomandazioni sostanzialmente non molto diverse per quanto riguarda la risposta alla Key Question.

Fra questi documenti abbiamo rilevato alcune differenze come, ad esempio, la non congruenza dei lavori inclusi nonostante la ricerca sistematica delle evidenze sia in entrambi molto buona, oppure, nelle LG NICE, l'attribuzione di un valore preponderante a lavori con risultati di dubbia significatività statistica.

La letteratura primaria e secondaria successiva alle LG selezionate è peraltro di qualità modesta o molto modesta e, in parte, gravata da conflitti di interesse. Negli ultimi due anni non sono stati pubblicati trial dedicati specificamente al confronto fra l'efficacia dei LABA e

quella dei LTRA in qualità di terapie aggiuntive nel passaggio iniziale dallo Step 2 allo Step 3 dell'Asma; la ricerca oggi verte in particolare sulla dimostrazione di una migliore efficacia, allo Step 3, di una terapia intermittente con LABA + steroidi oppure di una strategia, anche qui intermittente, di incremento esponenziale dei CSI durante le crisi asmatiche. Nel primo caso i risultati degli studi, non differenziati per età, sono stati di modesta rilevanza clinica; nel secondo caso i risultati di efficacia, derivanti per il momento da un unico studio svolto in età pediatrica, non furono statisticamente significativi.

A nostro parere sono quindi ancora affidabili e applicabili le raccomandazioni deboli fornite per l'età pediatrica sia dalle LG BTS-SIGN che dalle LG NICE, orientate a modificare la terapia nella prima fase iniziale dello Step-up con l'aggiunta, agli abituali CSI mantenuti allo stesso dosaggio, di un LABA oppure di un LTRA, a seconda del giudizio del clinico. Anche le LG NICE infatti, pur raccomandando di iniziare con un LTRA in virtù di vantaggi in termini di costo-efficacia non chiaramente documentati, prevedono un viraggio rapido ai LABA in caso di insufficiente controllo dell'Asma con gli LTRA.

RACCOMANDAZIONI

15. Nei bambini di età superiore ai 5 anni, con asma non controllato da dosaggi bassi di CSI, è possibile procedere con lo Step-up aggiungendo ai CSI un LABA o un LTRA (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione positiva

debole). È possibile il raddoppio della dose dei CSI in caso di fallimento dell'add-on con LABA o LTRA. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole).

16. Nei bambini con asma persistente non controllato da bassi dosaggi di CSI non devono essere utilizzati i CSI ad alte dosi. (Qualità delle evidenze moderata Raccomandazione negativa forte)

*Per i dosaggi dei farmaci si rimanda all'Appendice - CSI nel Wheezing e nell'Asma. Molecole e relativi dosaggi. Tabelle 1-9
Durata della terapia: Raccomandazioni # 5-6-7-8.

Bibliografia

- BTS/SIGN British guideline on the management of asthma A national clinical guideline 2019. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
- Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 24;(1):CD003137.
- Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 16;3:CD01034
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention <https://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute AsthmaNet. Quin-tupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018 Mar 8;378(10):891-901.
- Jenkins CR, Eriksson G, Bateman ED, et al. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment. BMC Pulm Med. 2017 Apr 20;17(1):65.
- Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Covar RA, Guilbert TW, Larsen G, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010 Mar 18;362(11):975-85.
- Lenney W, McKay AJ, Tudur Smith C, Williamson PR, James M, Price D; MASCOT Study Group. Management of Asthma in School age Children On Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety. Health Technol Assess. 2013 Feb;17(4):1 218
- Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Chervinsky P, Stewart IGE, Bronsky EA, Lutsky BN. Once-daily mometasone furoate administered by dry powder inhaler for the treatment of children with persistent asthma. Pediatric Asthma, Allergy and Immunology. 2007; 20(2):67-81
- NICE Chronic asthma: management. NICE guideline (NG80). Methods, evidence and recommendations. November 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:129-36.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006;129:246-56.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. Curr Med Res Opin. 2004;20:1403-18.
- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, Lang JE, Baker WL. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018

C-RINITE PERSISTENTE

La rinite è un problema comune, ma ancora sottovalutato, nell'infanzia e nell'adolescenza. Nell'ambito della recente epidemia allergica che ha colpito l'umanità a livello mondiale, le patologie allergiche riconoscono una etiopatogenesi multifattoriale. Un ruolo fondamentale sembra venga rivestito dai fattori ambientali "inquinanti" con allergeni outdoor e indoor ma con una percentuale di soggetti atopici di gran lunga superiore nei paesi industrializzati rispetto ai paesi in via di sviluppo, così come nei centri urbani rispetto a quelli rurali. Dal punto di vista immunologico la "teoria dell'igiene" ipotizza che l'incremento delle malattie allergiche possano essere la conseguenza del miglioramento delle norme igieniche che, riducendo il contatto con i germi e parassiti, indirizzerebbero il sistema immunitario verso lo sviluppo di malattie allergiche ma anche l'adozione di scorretti stili di vita che comprendano carenze alimentari associate a ridotta attività fisica all'aperto, così come l'esposizione all'inquinamento atmosferico ed alle modificazioni climatiche con maggior allergenicità dei pollini, tutti triggers in grado di indirizzare il sistema immunitario verso lo sviluppo di malattie allergiche [Prescott SL, 2014; Prescott SL, 2019, Ruokolainen L, 2016;]. Tra le diverse malattie allergiche, la rinite allergica (RA) è caratterizzata da una risposta infiammatoria della mucosa nasale, che spesso si associa per contiguità anatomica, anche a congiuntivite ed asma. Caratterizzata dall'iperproduzione di immunoglobuline di classe E, la RA si manifesta quando un soggetto geneticamente predisposto all'atopia (madre e/o padre atopici

umentano fino al 50% il rischio di sviluppare allergia nei figli, fino quasi al 100% se entrambi soffrono della medesima malattia allergica) [Wu CC, 2012] viene a contatto con particelle definite "antigeni" e verso i quali si sia già sensibilizzato in precedenza. Le manifestazioni più precoci e frequenti che la caratterizzano, sono la secrezione nasale trasparente (rinorrea sierosa), il prurito nasale (saluto allergico), gli starnuti ravvicinati e ripetuti (a salve) e per persistenza e cronicizzazione della flogosi allergica, ostruzione nasale, correntemente riferita come sensazione di "naso chiuso" sintomo direttamente correlato con la gravità dell'infiammazione (2). Tutti i sintomi comunque, singolarmente o variamente associati, spesso accompagnati anche alla respirazione orale diurna e russante notturna, sono in grado di incidere negativamente sulla qualità di vita dei nostri piccoli pazienti, potendo più o meno rapidamente complicarsi con disturbi respiratori nel sonno, disturbi di concentrazione (deficit di attenzione-iperattività), scarso rendimento scolastico, malocclusioni dentali fino all'attivazione della sindrome metabolica con obesità ed ipertensione. La prevalenza della RA è difficilmente definibile con esattezza, in quanto i disturbi che la caratterizzano sono considerati di scarsa rilevanza e gravità, spesso notturni e troppo comuni per richiedere un consulto medico. In Europa più di 80 milioni di persone soffrono di patologie allergiche e se si considera la RA in particolare, si stima che nel mondo almeno 60 milioni di persone ne siano affette. In uno degli ultimi studi epidemiologici pediatrici condotto in Italia (SIDRIA

2006), la RA era presente in una alta percentuale di soggetti in età scolare (6 anni) ed al riesame della stessa popolazione, (effettuato dopo circa sette anni, 13-14 anni), si rilevava un incremento di prevalenza tale da far ipotizzare agli autori che se il trend mostrato dovesse mantenersi nel tempo, nel 2020 il 50% dei nostri bambini potrebbe avere RA. Da qui l'importanza di saper fare un corretto percorso diagnostico-terapeutico. Di fronte ai sintomi acuti di rinite, la diagnosi più frequente è comunque quella di rinite infettiva: virale con secrezione nasale sierosa (virus influenzali, rinovirus, ecc.) o batterica con secrezione nasale mucosa o mucopurulenta con ricerca dei microrganismi patogeni (rinosinusite). Di fronte invece a sintomi rinitici che perdurino nel tempo, si impone la necessità di una diagnosi differenziale con la RA per la quale oltre ai parametri clinici ed obiettivi specifici, ci si può avvalere delle prove allergiche cutanee e/o del dosaggio delle IgE specifiche ematiche. Esiste poi anche la "rinite non-allergica" (NAR), "non-infettiva" che è una rinite perenne ad eziologia sconosciuta e definita impropriamente "rinite vasomotoria" o senza causa, "rinite idiopatica". Rappresenta circa il 15% di tutte le rinopatie e la sintomatologia differisce dalla RA in quanto l'ostruzione nasale si presenta a narici alterne, associata spesso ad una sorta di ipereattività nasale scatenata da stimoli aspecifici (sbalzi di temperatura, aria fredda, profumi intensi, fumo di tabacco, irrigazioni nasali, trattamenti farmacologici topici, etc.) e per la quale il paziente generalmente effettua un gran numero di consultazioni specialistiche che prima di giungere alla diagnosi

definitiva. Infine, un'entità di recente interesse clinico, è la rinite allergica locale (Local Allergic Rhinitis: LAR) caratterizzata dalla sintomatologia tipica della RA, in assenza però di sensibilizzazione atopica sistemica (test allergici cutanei ed ematici negativi). Nei soggetti che ne risultano affetti, dopo esposizione naturale all'allergene o dopo test di provocazione nasale (NAPT) in laboratorio, si verifica una risposta infiammatoria allergica localizzata, con produzione di IgE specifiche ed infiltrazione nella mucosa nasale. Ancora non sappiamo la reale prevalenza di questa variante di rinite, sia perché mancano studi epidemiologici in età pediatrica sia perché è ancora controverso se la LAR rappresenti uno stadio precoce della RA o una entità a sé stante per cui molte delle riniti precedentemente diagnosticate come NAR, potrebbero essere riclassificate come LAR.

Di fronte invece a sintomi rinitici che perdurino nel tempo, si impone la necessità di una diagnosi differenziale con la RA per la quale oltre ai parametri clinici ed obiettivi specifici, ci si può avvalere delle prove allergiche cutanee e/o del dosaggio delle IgE specifiche ematiche. Indipendentemente dalla causa, la rinite influisce negativamente sul benessere fisico, sociale e psicologico del bambino. Secondo la classificazione delle Linee Guida ARIA, la rinite si definisce persistente quando la sintomatologia è presente per più di 4 giorni a settimana e per più di 4 settimane. L'intensità della sintomatologia varia da lieve a moderata grave a seconda dell'impatto che produce sulla qualità di vita del paziente indagata attraverso

questionari dedicati con domande in merito alla qualità del sonno e/o allo svolgimento delle attività quotidiane. Rispetto ai pazienti affetti da rinite intermittente, quelli con la forma persistente solitamente presentano una sintomatologia di grado moderata-grave, associata ad una peggiore qualità di vita e maggior impiego di farmaci. Le strategie terapeutiche si possono avvalere dell'uso di steroidi nasali in prima linea e di molecole di seconda linea usate in associazione agli steroidi, quali antistaminici topici o sistemici e anticolinergici topici.

In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?

Per gli specifici effetti anti-infiammatori, il corticosteroide intranasale (CSI) è un farmaco che può trovare indicazione per il trattamento della rinite cronica, sia allergica che non allergica.

Per entrambi i quesiti sono stati considerati, come popolazione di riferimento, pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino al 21° anno di età, affetti da rinite persistente allergica o rinite non allergica. In mancanza di evidenze sono stati inclusi studi su pazienti adulti e/o su popolazione mista (adulti, adolescenti e bambini), tenendo conto dei limiti di trasferibilità dei risultati all'età pediatrica. Sono state ricercate ed incluse solo le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica dei CSI, come trattamento topico esclusivo o aggiuntivo, confrontata con placebo o con altre terapie che non includevano CSI.

Sono stati considerati gli studi su esiti clinicamente rilevanti: Total Nasal Symptom Score (TNSS), To-

tal Ocular Symptom Score (TOSS) e Qualità della vita (Quality of Life - QoL).

Per dare risposta a questo quesito sono state incluse:

5 Linee Guida (LG) [Seidman 2015 (American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2015), Brozek 2017 (ARIA rev. 2016), American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017, Scadding 2017 (BSACI 2017), Wise 2018 (The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018)] e 4 Revisioni Sistematiche (RS) [Juelberg 2017, Rivera Ramirez 2018, Valenzuela 2019, Khattiyawittayakun 2019], tutte non antecedenti il 2013 e di buona qualità metodologica (Strategia di ricerca, valutazione metodologica e sintesi dei risultati in Appendice).

Non sono stati pubblicati studi primari pertinenti e successivi alla data di chiusura delle bibliografie dei documenti sopra riportati.

La popolazione di riferimento delle Linee guida è costituita da pazienti con rinite allergica stagionale (Seasonal Allergic Rhinitis - SAR) e perenne (Perennial Allergic Rhinitis PAR), senza differenziazione in base all'età.

Solo le BSACI 2017 riportano raccomandazioni specifiche per l'età pediatrica e per le riniti non allergiche (Non-Allergic Rhinitis - NAR).

In particolare, nella Raccomandazione 26, "Rinite nei bambini", si legge che la terapia della rinite nei bambini si basa sugli stessi principi degli adulti; tuttavia dovrebbe tenere conto delle speci-

fiche esigenze pediatriche, come l'accettabilità, la praticità sia per i bambini che i genitori e la preoccupazione per i potenziali effetti collaterali.

Per quanto riguarda la NAR, nella Raccomandazione 20.3 "Corticosteroidi topici", è riportato che questi farmaci sono efficaci nei pazienti con rinite negativa ai test cutanei (livello 1b), probabilmente in quelli con infiammazione sottostante, poiché gli studi danno risultati variabili e la riduzione dei sintomi è limitata nei soggetti con bassi livelli di eosinofili nasali probabilmente perché sono i casi in cui vi è una infiammazione eosinofila sottostante, mentre, nonostante gli studi contrastanti della letteratura, la riduzione dei sintomi sembra essere limitata nei soggetti con bassi livelli di eosinofili nasali [Tantilipikorn].

Tutte le LG indicano i CSI in monoterapia come farmaci di prima scelta nelle SAR e nelle PAR, rispetto ad antistaminici orali o antistaminici intranasali o antileucotrieni, con raccomandazioni forti (American Academy of Otolaryngology 2015, Quality of Evidence QoE alta - AAAAI-ACAAI 2017 QoE moderata/alta, BSACI 2017 QoE alta, ICAR:AR 2018 QoE alta) o condizionali/deboli (ARIA rev. 2016, QoE moderata/bassa).

L'uso continuativo è più efficace di quello intermittente.

Le LG ICAR:AR 2018, nella Raccomandazione III.G.2, riportano che anche gli antistaminici intranasali possono essere usati come terapia di prima o seconda linea nel trattamento dell'AR. (Raccomandazione 1A- 1-B).

Suggeriscono, altresì, in alternativa ai CSI, ma solo per pochi giorni,

l'uso di decongestionanti intranasali (IntraNasal Decongestant - IND) come opzione a breve termine per la decongestione nasale. La QoE aggregata è B, ma include solo RCT IND vs placebo mentre mancano studi di confronto diretto CSI vs IND. L'uso cronico di questi farmaci comporta il rischio di Rinite Medicamentosa (Opzione. B).

Per quanto riguarda l'indicazione dei CSI in associazione, rispetto alle terapie senza CSI, solo le LG ARIA 2016 riportano, nella Raccomandazione 3, che l'associazione di corticosteroidi intranasali con antistaminico H1, rispetto ad un antistaminico H1 intranasale da solo, è suggerita nei pazienti con SAR (raccomandazione condizionale, QoE bassa).

Anche i risultati delle RS sono abbastanza coerenti.

Juel-Berg et al. 2017 conferma che, nei pazienti con AR, i CSI sono superiori agli antistaminici orali (Oral Antihistamines - OAH) nel miglioramento dei sintomi nasali (Total Nasal Symptoms: 2 studi, 307 partecipanti. Differenza significativa: SMD=0,70. IC al 95%, =0,93-0,47 a favore dei CSI) e della qualità della vita (Quality of Life - QoL: 1 studio con 295 partecipanti. Differenza a favore dei CSI: total score mean difference =0,90. 95% CI, =1,18 -0,62 dopo 2 settimane) (qualità delle evidenze moderata). Rivera Ramirez et al. 2018 riporta che l'efficacia di CSI negli adulti e negli adolescenti con PAR è risultata, rispetto al placebo, significativamente maggiore, ma non clinicamente rilevante, nel migliorare i sintomi (SMD= -0,390. 95% CI= -0,476 - -0,303, p <0,001) sia nel breve (meno di 6 settimane) che

nel lungo periodo (52 settimane o più) e nel migliorare la QoL a breve termine (SMD= -0,322. 95% IC= -0,452 a -0,191, p <0,001).

I risultati della metanalisi di Khatiyawittayakun et al. 2019, su 5 studi pediatrici (1868 pazienti), confermano che la dose doppia di CSI non ha maggiore efficacia rispetto a quella normalmente prescritta (3 studi; 801 pazienti TNSS SMD= -0,16. IC 95%, = -0,40 - 0,07). Anche gli eventi avversi non differiscono.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, negli adulti con RA, la terapia con CSI non è associata a un rischio significativo di aumento della pressione intraoculare o a sviluppo di cataratta sottocapsulare posteriore. Lo sviluppo di glaucoma è il vero evento clinico avverso preoccupante. Non è stato segnalato nessun glaucoma dopo 12 mesi di terapia.

CONCLUSIONI

Dalle evidenze incluse, di qualità alta/moderata, si evince che anche nella popolazione pediatrica i CSI in monoterapia sono i farmaci di prima scelta nelle riniti persistenti allergiche e non allergiche. Gli studi primari di confronto con altri farmaci, inclusi nelle LG e nelle RS, sono di qualità moderata (CSI vs. OAH, CSI vs LTRA) o bassa (CSI vs INAH). L'efficacia dei CSI è generalmente buona, risultando maggiore nelle forme allergiche e minore in quelle non allergiche e/o con ostruzione nasale. Buono anche il profilo di sicurezza, non essendo stati segnalati eventi avversi gravi né a breve né a lungo termine, a parte occasionali epistassi. Sono discordanti i dati sulla QoL.

RACCOMANDAZIONI

17. Per il livello di efficacia ed il profilo di sicurezza, i CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta nella rinite persistente allergica, sia stagionale che perenne, rispetto all'utilizzo degli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), degli antistaminici orali e degli antileucotrienici (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).

18. I CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta anche nella rinite persistente non allergica, rispetto agli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), agli antistaminici orali ed ai decongestionanti nasali che si sono dimostrati inefficaci. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).

Bibliografia

- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958
- Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. AAAAI-ACAAI: Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119 (2017) 489e511
- Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 31, e19–e28, 2017
- Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jan;9(1):72-78
- Prescott SL. Disease prevention in the age of convergence - the need for a wider, long ranging and collaborative vision. *Allergol Int*. 2014;63(1):11-20.
- Prescott SL, Logan AC, Katz DL. Preventive Medicine

for Person, Place, and Planet: Revisiting the Concept of High-Level Wellness in the Planetary Health Paradigm. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan 16;16(2).

- Rivera Ramirez PA, Fiestas Saldarriaga FA. Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate Nasal Spray for Perennial Allergic Rhinitis in Adults and Adolescents: A Systematic Review. *Value in health* 21 (2 0 1 8) S 1 – S 2 6 8
- Ruokolainen L, Fyhrquist N, Hahtela T. The rich and the poor: environmental biodiversity protecting from allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct;16(5):421-6.
- Scadding GH, Kariyawasam HH, Scadding G, et al., BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017 Jul;47(7):856-889
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Otolaryngology—Head and Neck Surgery 2015, Vol. 152(1S) S1–S43
- Tantilipikorn P, Thanaviratnanich S, Chusakul S, et al. Efficacy and Safety of Once Daily Fluticasone Furoate Nasal Spray for Treatment of Irritant (Non-allergic) Rhinitis. *Open Respir Med J*. 2010;4:92-99.
- Valenzuela CV, Liu JC, Vila PM, et al. Intranasal Corticosteroids Do Not Lead to Ocular Changes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019 Jan;129(1):6-12
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. ICAR: AR International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Feb;8(2):108-352
- Wu CC, Chen RF, Kuo HC. Different implications of paternal and maternal atopy for perinatal IgE production and asthma development. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:132142.

È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?

Per rispondere al quesito sono state ricercate solo le evidenze scientifiche sull'efficacia terapeutica del trattamento topico con CSI associati ad altri farmaci (es. antistaminici, vasocostrittori, ecc.), rispetto al trattamento topico con i soli CSI, nelle popolazioni di riferimento precedentemente indicate.

Sono state incluse 5 LG [Seidman 2015 (American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2015), Brozek 2017 (ARIA rev. 2016), American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017, Scad-

ding 2017 (BSACI 2017), Wise 2018 (The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018)], tutte non antecedenti il 2013 e di buona qualità metodologica e 2 recenti RS [Khattiyawittayakun 2018, Seresirikachorn 2018], di moderata qualità metodologica.

Sono stati inclusi anche 2 studi primari [Sher 2017, Nelson 2018], pubblicati successivamente alla data di chiusura delle bibliografie dei documenti sopra riportati, di bassa/moderata qualità metodologica, trattandosi di RCT gravati da importanti bias, uno dei quali in aperto [Sher 2017].

1. Associazione CSI-Antistaminico intranasale (IntraNasal AntiHistamine – INAH) vs. CSI in monoterapia

Di seguito sono elencate le LG con raccomandazioni pertinenti, e relativo grading.

- American Academy of Otolaryngology 2015. (Racc. 10. QoE alta. Opzione),
- BSACI 2017 (13 Terapia combinata. Racc. 13.2 - Grado A e 13.4 - Raccomandazione forte. 14.6, 14.7, 14.8. Non grading),
- ARIA rev. 2016 (Racc. 1A - raccomandazione condizionale | bassa qualità delle evidenze, 1B - raccomandazione condizionale | qualità delle evidenze molto bassa),
- AAAAI - ACAAI 2017 (Racc. 1 - QoE moderata/bassa. Raccomandazione forte)
- ICAR:AR 2018 (III.G.2 – Grado di evidenza aggregato: A/ QoE alta. Raccomandazione forte)

Tutte riportano che la combinazione di CSI-INAH deve essere utilizzata nei pazienti con SAR o con PAR in cui i sintomi non sono controllati con INAH o con CSI in monoterapia.

La RS [Seresirikachorn 2018] conferma la maggiore efficacia dell'associazione AH-CSI intranasale rispetto ai CSI, ma la rilevanza clinica dei risultati è modesta (SMD= -0,18; 95% CI = -0,27 - -0,09; $p < 0,001$). Non ci sono, infatti, differenze significative riguardo alla QoL (SMD= -0,07; IC 95%, = -0,16 - 0,02; $p = 0,12$) ed al flusso inspiratorio nasale (MD= -0,03 L/min; 95% CI = -0,57 - 0,50; $p = 0,91$). Buono il profilo di sicurezza. Anche i risultati dei due recenti studi, condotti su pazienti pediatrici affetti da Rinite Allergica, anche se statisticamente significativi sono poco rilevanti. La riduzione media del TNSS è stata, rispettivamente:

- gruppo Fluticasone/Azelastina = -58,2% vs gruppo Fluticasone = -48,2% Differenza = 10% [Nelson 2018];
- Fluticasone/Azelastina = -0,68 punti nel TNSS, vs Fluticasone = -0,54 punti, Differenza -0,14; IC 95%: -0,28 - -0,01; $p = 0,04$ [Sher 2017].

Per quanto riguarda i pazienti con NAR, le LG BSACI 2017 riportano che l'associazione Fluticasone/Azelastina ha ridotto i sintomi a 12 mesi (Trattamento della NAR. 20.1. Livello delle evidenze 3)].

2. Associazione CSI- Antistaminico orale (Oral AntiHistamine – OAH) vs. CSI in monoterapia

Le raccomandazioni delle LG non sono univoche. In generale l'associazione OAH-CSI non è raccomandata. (ARIA 2016: 2A - raccomandazione condizionale | moderata qualità delle evidenze, AAAAI - ACAA 2017: QoE moderata / bassa. Raccomandazione forte)

C'è tuttavia qualche indicazione nella SAR (ARIA 2016: 2B - raccomandazione condizionale | qualità

delle evidenze molto bassa), o nella rinite persistente moderata/grave non controllata da soli corticosteroidi intranasali topici, in particolare quando sono presenti sintomi oculari, anche se meno efficace rispetto a quella con INAH (BSACI 2017: Raccomandazione 11.4)

Gli OAH sono inefficaci nella NAR (BSACI 2017)

L'analisi per sottogruppi della RS [Seresirikachorn 2018] non ha evidenziato alcun beneficio di questa associazione rispetto ai CSI in monoterapia.

3. Associazione CSI – Decongestionanti nasali (IntraNasal Decongestant – IND) vs CSI in monoterapia

Le LG BSACI 2017 riportano che le formulazioni topiche di decongestionanti consentono di alleviare la congestione nasale attraverso la vasocostrizione in pochi minuti, più velocemente e con un impatto maggiore degli steroidi intranasali. (Racc. 14.2) Possono trovare indicazione nella disfunzione della tromba di Eustachio in aereo (livello di evidenza D), per aumentare la pervietà nasale prima di eseguire le irrigazioni (Grado D) o prima della somministrazione di steroidi nasali. Questi farmaci sono indicati per pochi giorni, massimo 10 (Racc. 14.4)

Sono inefficaci nella NAR. Le metanalisi di Khattiyawittayakun et al. 2018 non hanno mostrato benefici di quest'associazione rispetto ai CSI in monoterapia, né sui sintomi (TNSS SMD =0,85; IC 95% = -2,09 - 0,40; $p = 0,18$), né sulla qualità della vita (SMD = 0,12; IC 95%, = 0,66 - 0,42; $p = 0,66$). I risultati sono simili sia nei pazienti con AR sia in quelli con NAR. La qualità complessiva delle evidenze sul TNSS è bassa poiché trattasi di RCT gravati di impor-

tanti bias e con risultati discordanti. Gli eventi avversi dei 2 trattamenti non differivano (RR = 1,09, IC 95% = 0,73-1,62).

Occorre ricordare che in Italia non sono utilizzabili al di sotto dei 12 anni.

4. Associazione CSI- Anticolinergico topico (Ipratropio Bromuro – IPB) vs. CSI in monoterapia

Autorizzato dai 12 anni, usato tre volte al giorno, l'IPB intranasale diminuisce la rinorrea (in particolare se neurogenica piuttosto che di origine infiammatoria) ma non ha alcun effetto su altri sintomi nasali.

L'uso regolare può essere efficace, quindi può trovare indicazione, come "componente aggiuntivo" per la rinite allergica quando la rinorrea acquosa persiste nonostante gli steroidi topici e gli antistaminici (LG BSACI 2017. Racc. 15.3 QoE bassa. – LG ICAR 2018. Grado di evidenza aggregato: B).

CONCLUSIONI

Dalle evidenze incluse, le associazioni di CSI con altri farmaci hanno indicazioni molto selettive, sia nelle RA che nelle NAR, risultando comunque di 2° scelta rispetto ai CSI in monoterapia.

La qualità degli studi sulle associazioni CSI-INHA, CSI-OAH e CSI-IPB è generalmente moderata, mentre sull'associazione CSI-OAH nella SAR è bassa.

Le raccomandazioni delle LG BSACI 2017 sull'uso dei decongestionanti nasali si basano solo sull'opinione di esperti, mentre la più recente metanalisi di Khattiyawittayakun et al. 2018 non ne ha dimostrato significativi benefici.

Per alcune associazioni (CSI-INAH/

OAH di 2° generazione/IPB) il profilo di sicurezza è buono, non essendo stati segnalati eventi avversi gravi né a breve né a lungo termine. Altre associazioni (CSI-OAH di 1° generazione) non sono raccomandate, oppure hanno indicazione solo per brevi periodi (CSI-IND).

RACCOMANDAZIONI

19. L'associazione CSI-antistaminico intranasale (INAH) potrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).

20. L'associazione CSI-antista-

minico orale non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico orale né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).

21. L'associazione CSI – anticolinergico topico può essere indicata nei pazienti affetti da rinite allergica con rinorrea acquosa persistente (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).

22. L'associazione CSI-decongestionanti nasali non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite allergica e non allergica con persistente ostruzione na-

sale. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia con CSI

Beclometasone (336 µg/d o 400 µg/d) due volte al dì, budesonide (400 µg/d) due volte al dì, fluticasone propionato spray nasale soluzione acquosa (200µg /d) una volta, fluticasone furoato spray, 1 spruzzo per narice 2 volte al giorno, mometasone furoato spray nasale (200 µg/d) una volta al giorno, Fluticasone-azelastina 50/125 µg oppure 50/137µg, 1 spruzzo per narice mattina e sera, nei bambini sopra i 12 anni.

La durata della terapia è in relazione alla sintomatologia.

Bibliografia

- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950-958
- Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. AAAAI-ACAAI: Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. Ann Allergy Asthma Immunol 119 (2017) 489e511
- Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Dec;8(12):1445-1453.
- Nelson AR, Scaliante T, Rosario CS, et al. Intranasal Association of Fluticasone propionate/Azelastine hydrochloride is Effective in Children with Allergic Rhinitis. www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32121-8/. 2018
- Scadding GH, Kariyawasam HH, Scadding G, et al., BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017 Jul;47(7):856-889
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Otolaryngology– Head and Neck Surgery 2015, Vol. 152(1S) S1– S43
- Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, et al. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Oct;8(10):1083-1092.
- Sher ER, Berger WR. Efficacy Analysis of MP-Aze-Flu Compared with Fluticasone Propionate Nasal Spray in Children 6 through 11 Years of Age with Allergic Rhinitis. www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)32331-4. 2017
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. ICAR: AR International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Feb;8(2):108-352

D-RINOSINUSITE

Il termine di rinosinusite dovrebbe essere preferito a quello abituale di sinusite, in quanto rinite e sinusite costituiscono spesso, soprattutto nel bambino, un continuum della stessa condizione patologica. L'affinità anatomico-funzionale d'organo tra naso e seni paranasali è infatti dimostrata dall'osservazione sperimentale che ogni flogosi rinofaringea infettiva o allergica, data la contiguità anatomica tra la mucosa nasale e quella dei seni paranasali, comporta direttamente un risentimento infiammatorio sinusale; una vera sinusite si verifica soltanto quando il processo flogistico acquista importanza ed autonomia clinica. A questo proposito va sottolineato che l'interpretazione attuale dei meccanismi fisiopatologici alla base della rinosinusite attribuisce un ruolo chiave all'ostruzione del complesso ostio-meatale ed del recesso sfeno-etmoidale, che costituiscono il punto di confluenza del flusso mucociliare proveniente dai seni paranasali verso le cavità nasali.

In particolare, a livello del complesso ostio-meatale drenano le secrezioni che hanno origine dal seno mascellare, dal frontale e dall'etmoide anteriore; nell'area del recesso sfeno-etmoidale drenano invece le secrezioni dell'etmoide posteriore e del seno sfenoidale. La pervietà di queste aree è indispensabile perché vengano mantenute le condizioni fisiologiche nell'interno dei seni paranasali. Nel caso in cui si verifica un'ostruzione degli osti di drenaggio, si possono invece creare nell'interno dei seni condizioni patologiche, idonee e favorevoli alla crescita batterica.

Le infezioni virali delle vie aeree

superiori rappresentano l'evento precipitante più comune della rinosinusite. Considerando l'elevata frequenza di infezioni respiratorie nell'infanzia, si comprende, di conseguenza, la maggiore prevalenza della rinosinusite in età pediatrica rispetto agli adulti. Si tratta di infezioni di natura virale che vedono in causa principalmente i rhinovirus seguiti da virus parainfluenzali, dal virus respiratorio sinciziale e dai coronavirus. Questi virus penetrano attraverso la mucosa nasale dando luogo ad un classico raffreddore con un quadro clinico di ostruzione nasale.

Se la sintomatologia ostruttiva di una banale rinite tende a protrarsi oltre i 10 giorni, il muco diviene denso, giallo-verdastro o francamente purulento e cola, oltre che anteriormente dal naso, anche e in modo caratteristico nel rinofaringe (post nasal drip), è presente tosse stizzosa e persistente, alitosi ed a volte cefalea (soprattutto nel bambino più grande e nell'adolescente). In questi casi non va sottovalutata la possibilità di una sovrapposizione batterica all'interno di uno o più seni. Va, a questo proposito, ricordato che non meno del 5 - 10 % delle infezioni respiratorie a carico delle alte vie aeree nel bambino si complicano con una sinusite. L'evoluzione delle iniziali modeste forme catarrali concomitanti alle riniti in forme purulente acute con sintomatologia importante o comunque clinicamente rilevante non è però molto frequente, mentre prevalgono nettamente le forme con andamento più mite, con sintomatologia modesta, e perciò ad andamento più subdolo e protratto nel tempo. È importante ricordare che il so-

spetto di una patologia flogistica sinusale, specie nei primi anni di vita, deve sempre essere correlato al dato cronologico della comparsa dei seni paranasali, poiché queste strutture anatomiche non sono tutte presenti alla nascita e, per ciascuno di essi, la pneumatizzazione avviene con modalità e tempi differenti. I seni frontali iniziano a svilupparsi a partire dai seni etmoidali anteriori nei primi due anni di vita e diventano clinicamente importanti solo dopo i dieci anni di età. I seni sfenoidali non sono visibili radiograficamente prima dei cinque-sei anni.

Tra i 24 e i 36 mesi di vita i seni mascellari ed etmoidali costituiscono i principali siti di infezione.

L'insorgenza di sintomi extrasinusalì rivela l'avvenuta estensione di un processo infettivo nasale, sia acuto sia cronico, alle strutture anatomiche circostanti.

Le complicanze possono essere orbitarie, endocraniche o ossee e rappresentano emergenze otorinolaringoiatriche.

Un quadro caratteristico del bambino e del lattante è rappresentato dall'etmoidite acuta che è caratterizzata da una precoce tendenza a esteriorizzarsi verso la regione orbitaria attraverso la sottilissima lamina papiracea costituente la parete laterale del labirinto etmoidale: si manifesta essenzialmente attraverso l'edema della palpebra superiore e inferiore a cui fanno seguito chemosi congiuntivale e proptosi. Il quadro è spesso associato all'assenza o alla scarsità dei sintomi nasali. Questa imponente sintomatologia di solito regredisce con appropriata terapia antibiotica.

La diagnosi di rinosinusite è essen-

zialmente clinica e si basa sul complesso dei sintomi che sopra sono stati riportati e sull'esame obiettivo.

Tuttavia lo spettro delle manifestazioni è ampio, da forme scarsamente sintomatiche a quadri di particolare gravità. La certezza diagnostica, laddove necessaria, si ottiene con la rino-fibroscopia a fibre ottiche.

La TC (proiezione assiale e coronale) costituisce certamente il gold standard della diagnostica rinosinusale permettendo di ricostruire in modo tridimensionale il massiccio facciale. Tale tecnica consente inoltre di identificare la presenza di eventuali lesioni intrasinusali, come ad esempio i mucoceli.

La TC è un'indagine molto sensibile e l'interpretazione deve essere effettuata sempre nel contesto della storia e dell'esame clinico, in quanto la prevalenza di anomalie dei seni in bambini del tutto asintomatici è molto elevata.

Il ricorso alla TC, tuttavia, va riservato a casi specifici e selezionati: forme gravi con complicanze orbitarie, bambini in cui la sintomatologia rinosinusale non regredisce o ricorre ripetutamente nonostante una corretta ed adeguata terapia medica, nei pazienti immuno-compromessi e in previsione di un intervento di chirurgia endoscopica. Gli stessi concetti espressi per la TC valgono per la Risonanza magnetica considerando tuttavia che quest'ultima consente una maggiore definizione dei tessuti molli eventualmente interessati dal processo infiammatorio a partenza dai seni.

Da ultimo va ricordato che l'identificazione di una rinosinusite e l'applicazione di una corretta terapia, non solo previene il rischio di complicanze da diffusione locale

(cellulite orbitaria, meningite, neurite ottica, trombosi del seno), ma evita la possibilità di complicanze a distanza a carico delle basse vie aeree. Le sinusiti misconosciute determinano infatti una condizione di flogosi persistente che coinvolge oltre alle vie aeree superiori anche quelle inferiori, con frequenti episodi di bronchite catarrale o asma-tiforme o anche vere broncopolmoniti, nell'ambito di una cosiddetta sindrome rino-sinu-bronchiale.

Il trattamento medico si basa sull'uso di terapia antibiotica fino a 4-6 settimane nelle forme croniche. Alcuni recenti studi clinici hanno sottolineato i vantaggi dell'associazione antibiotico-steroidi topico non solo nelle rinosinusiti associate a rinite allergica, ma anche nelle forme post-infettive dei soggetti non atopici. L'uso dello steroidi nella rinosinusite ha lo scopo di ridurre la flogosi della mucosa in particolare a livello degli osti di comunicazione fra naso e seni paranasali e quindi facilitare il drenaggio delle secrezioni purulente contenute all'interno di essi verso le cavità nasali.

È indicato lo steroidi nasale nella rinosinusite acuta?

La risposta ai quesiti sulle Rinosinusiti acute e croniche comporta alcuni problemi

- Non c'è uniformità sulla definizione clinica di Rinosinusite in età pediatrica.

L'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps nel 2012 (EPOS) ha definito la forma acuta (RSA) come la comparsa improvvisa di 2 o più dei seguenti sintomi: ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale, tosse diurna e notturna per <12 settimane.

L'EPOS 2012 suddivide ulteriormen-

te la RSA pediatrica in 3 categorie: RS virale acuta, RS postvirale acuta e RS acuta batterica (Acute Bacterial Rhinosinusitis - ABRS).

La RS post-virale acuta è definita come il peggioramento dei sintomi dopo 5 giorni o sintomi persistenti dopo 10 giorni con una durata inferiore a 12 settimane.

L'ABRS è differenziata dalle condizioni di cui sopra per la presenza di almeno 3 sintomi: secrezione purulenta, forte dolore locale (con predominanza unilaterale), febbre (>38° C), PCR elevata.

Al contrario, la Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years, dell'American Academy of Pediatrics, nel 2013 (AAP 2013) definisce l'ABRS come una malattia caratterizzata da secrezione nasale (di qualsiasi qualità) o tosse diurna o entrambi i sintomi della durata di più di 10 giorni, peggioramento o nuova insorgenza di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo il miglioramento iniziale, insorgenza grave con febbre ($\geq 39^\circ \text{C}$) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni consecutivi.

- La diagnosi nelle forme acute è esclusivamente clinica. È però evidente che, sulla base della sola presentazione clinica, la differenziazione tra RSA e altre forme infettive delle alte vie respiratorie dei bambini è difficile: spesso le varie forme coesistono e vanno incontro a guarigione spontanea.
- L'incidenza e la prevalenza della Rinosinusite cronica in età pediatrica (Pediatric Chronic Rhinosinusitis - PCRS) sono sconosciute, anche se i pazienti pediatrici con rinorrea cronica, congestione nasale e tosse sono frequenti. Per

diagnosticarla, sempre secondo il documento EPOS 2012, sono necessari due o più segni e sintomi tra: congestione nasale, rinorrea, dolore facciale, tosse presente per 12 o più settimane. Questi sintomi devono essere accompagnati da reperti endoscopici di secrezione purulenta ed edema della mucosa. La rino-fibroscopia nasale consente di determinare la presenza o meno di polipi, inoltre aiuta a differenziare la PCRS da altre forme croniche (rinite allergica, ipertrofia adenoidea, NAR) che spesso però coesistono.

- Pochi sono gli studi su pazienti in età pediatrica ed adolescenziale fino al 21° anno di età che abbiano valutato l'efficacia terapeutica dei CSI, come trattamento topico esclusivo o aggiuntivo, e che abbiano considerato esiti clinicamente rilevanti.

Per rispondere al quesito sulla Rinosinusite acuta sono stati selezionati 1 documento di Consensus, l'International Forum on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR:RS) [Orlandi 2016], 1 Revisione Sistemica (RS) [Zalmanovici Trestioreanu 2013] e 2 studi primari successivi alla data di chiusura delle ricerche dei 2 documenti di sintesi [Rahamati 2013, Tugrul 2014].

L'ICAR:RS dagli stessi autori non è definita una Linea Guida ma è una Dichiarazione di Consenso sviluppata per riassumere le migliori evidenze disponibili. L'obiettivo degli autori è di riassumere e valutare criticamente tutte le prove disponibili sulla diagnosi, sulla fisiopatologia e sulla gestione delle varie forme di RS. Oltre 100 specialisti di tutto il mondo hanno svolto una revisione della letteratura per rispondere a 144 quesiti, attraverso un processo

interattivo e semi-anonimo. Solo per alcuni degli argomenti non sono state trovate prove sufficienti per formulare una raccomandazione. Il documento contiene un capitolo dedicato all'età pediatrica in cui non viene riportata una raccomandazione per quanto riguarda l'uso dei CSI ma solo un'indicazione generica. Per le forme acute fa riferimento alla revisione sistematica EPOS 2012: *"l'EPOS 2012 indica un ruolo per i CSI nella gestione delle RSA pediatriche"*.

La RS Cochrane [Zalmanovici Trestioreanu 2013], di moderata qualità, include 4 studi con 1943 partecipanti. Sono stati esclusi alcuni studi presenti invece nella Consensus 2016 [Orlandi 2016]: Meltzer 2000 le cui somme finali non concordano con i dati numerici riportati, Williamson 2007 in cui la diagnosi era esclusivamente clinica, Meltzer 2012 che è in effetti un'analisi post-hoc del lavoro del 2005, Keith 2012 il cui outcome principale è stato modificato alla fine della ricerca.

I criteri di inclusione degli studi prevedevano una diagnosi sia clinica che strumentale e un intervento con CSI rispetto al placebo o nessun intervento per 15 o 21 giorni. La metanalisi dimostra un miglioramento dei sintomi nei pazienti trattati con CSI, rispetto a quelli trattati con placebo (73% contro il 66,4%, Rischio Relativo (RR) = 1,11; 95% CI= 1.04 - 1.18). Dosi più elevate di CSI hanno avuto un maggior effetto sul miglioramento dei sintomi: per mometasone furoato 400 µg rispetto a 200 µg (RR= 1,10, IC 95%=1,02-1,18 rispetto a RR= 1,04, IC 95% = 0,98 - 1,11), NNT= 11. Il maggior limite di questa RS è soprattutto il numero esiguo di pazienti pediatrici. L'unico lavoro esclusivamente

pediatrico è Barlan 1997, escluso però dalla metanalisi per l'alta perdita al follow-up.

Degli altri 2 lavori che includono popolazione mista (Nayak 2002 con pz >8 anni e Meltzer 2005 con pz >12 anni) non si conosce il numero esatto dei pz con età <21 anni. L'ultimo studio, Dolor 2001, include solo paziente adulti. Un limite, discusso anche dagli autori, consiste nel fatto che tra i criteri di inclusione era prevista una diagnosi non solo clinica ma anche strumentale, ma ciò non è conforme alle raccomandazioni presenti nelle principali LG.

Altro dato da non sottovalutare, anche se non costituisce un item critico, è che i 2 lavori di maggior peso, Meltzer e Nayak, sono finanziati dall'Azienda che produce il farmaco.

Gli studi primari [Rahamati 2013, Tugrul 2014], entrambi condotti su pazienti pediatrici, presentano importanti criticità.

Rahamati et al. 2013 è un trial clinico randomizzato, monocentrico, in cui 100 bambini di età compresa tra 2 e 14 anni, con diagnosi clinica di RSA, vengono assegnati a 2 gruppi di trattamento: amoxicillina con fluticasone spray nasale due volte al giorno per 14 giorni (intervento) e solo amoxicillina per 14 giorni (confronto). L'obiettivo principale era valutare la differenza nello score dei sintomi tra i due gruppi. Lo studio dimostra un miglioramento significativo nel gruppo intervento rispetto a quello di confronto ma manca la tabella sulle condizioni cliniche pre-intervento. Inoltre non è menzionata la cecità dei pazienti e del personale.

Tugrul et al. 2014 è un trial clinico randomizzato, monocentrico, in cui

105 pazienti pediatriche (5-18 anni), con diagnosi sia clinica che strumentale di RSA, sono stati randomizzati in due gruppi. Il primo gruppo è stato trattato con terapia standard (antibioticoterapia+decongestionante nasale) per 2 settimane, il secondo gruppo è stato trattato con la combinazione di soluzione salina nasale a basso volume e fluticasone propionato per 3 settimane. La modalità di randomizzazione era ad alto rischio di bias ed il gruppo intervento, teoricamente in cieco, era sottoposto a un co-trattamento (irrigazione nasale) non presente nel gruppo confronto, quindi difficile da mascherare. Gli autori riportano una differenza significativa nello score dei sintomi clinici tra i 2 gruppi dopo 7 giorni, mentre non c'è nessuna differenza significativa al 14° e al 21° giorno; il miglioramento significativo avviene solo per alcuni sintomi e non è quantificato.

CONCLUSIONI

Dalle evidenze incluse, prevalentemente di bassa qualità, si evince che nei pazienti in età pediatrica i CSI possono essere indicati nella RSA. Gli studi primari di confronto con altri farmaci o con placebo, inclusi nelle LG e nelle RS, sono gravati da importanti bias. L'efficacia dei CSI è generalmente modesta. Buono il profilo di sicurezza, non essendo stati segnalati eventi avversi gravi né a breve né a lungo termine. In alcuni studi i CSI sono veicolati da soluzione NaCl 0.9% con irrigazione nasale, ma non ci sono studi di confronto tra diverse modalità di somministrazione. D'altro canto le stesse irrigazioni nasali sono un intervento con qualche debole evidenza di efficacia [Orlandi 2016], per cui è possibile ipotizzare un ef-

fetto sinergico tra CSI ed irrigazioni nasali saline, da confermare con studi controllati randomizzati.

RACCOMANDAZIONI

23. I CSI potrebbero essere indicati nella terapia della rinosinusite acuta in monoterapia o in aggiunta alla terapia antibiotica sistemica. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

1. Fluticasone spray nasale, 1 puff per due volte al giorno per 14 giorni.
2. Fluticasone propionato - irrigazione nasale a bassa pressione di 120 mL di NaCl 0.9% + Fluticasone propionato 400 mg (gocce nasali) per 2 volte al giorno per 3 settimane.
3. MFNS (mometasone furoato) 2 volte al giorno per una dose totale di 400 µg o 800 µg.
4. Budesonide 50 µg 2 volte al giorno per narice come spray nasale.

Bibliografia

- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209.
- Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, et al. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Nov;17(22):3068-72.
- Tugrul S, Dogan R, Eren SB, et al. The use of large volume low pressure nasal saline with fluticasone propionate for the treatment of pediatric acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Aug;78(8):1393-9.
- Zalmanovici Trestoreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 2;(12):CD005149.

È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite cronica?

Per questo quesito sono stati selezionati 1 documento di Consensus, l'International Forum on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR:RS) [Orlandi 2016] e 1 Revisione Sistemica (RS) [Chong^a 2016]. Per la rinosinusite cronica in età pediatrica non è stato trovato nessuno studio successivo alla data di chiusura delle ricerche dei 2 documenti di sintesi.

Le raccomandazioni dell'ICAR:RS per la Rinosinusite cronica (RSC) sono di seguito riportate.

VII.E.2.a. Gestione CRSsP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (spray).

I risultati delle RS e degli RCT, relativi agli effetti dei CSI con somministrazione sinusale diretta sui symptom scores, sono contrastati. Alcuni sono rilevanti e statisticamente significativi (RR= 0.63; 95% CI= 0.16 - 1.09; p= 0.009), altri non confermano questi dati (RR= 0.75; 95% CI= 0.50 -1.10; p = 0.14). Effetti collaterali più comuni sono epistassi e mal di testa.

I CSI possono pertanto essere raccomandati (più propriamente, considerati un'opzione) nei casi più complessi di RSC o in seguito al fallimento del trattamento con altri tipi di spray. (Grado di evidenza aggregato: A. Livello 1a: 2 studi, Livello 1b: 2 studi).

VII.E.2.b. Gestione CRSsP con corticosteroidi topici: somministrazione non standard.

La somministrazione dei CSI con irrigazioni comporta un significativo miglioramento della QoL, dei punteggi dei sintomi soggettivi e dell'a-

spetto endoscopico nei pazienti postoperatori (punteggi SNOT-20 = $2,3 \pm 1,1$ vs $1,2 \pm 0,9$, scores dei sintomi = $2,5 \pm 1,1$ vs $1,4 \pm 1,0$), scores dell'endoscopia di Lund-Kennedy = $4,3 \pm 2,0$ vs $1,9 \pm 1,6$).

Gli effetti collaterali più frequenti sono epistassi, irritazione nasale; questa modalità di somministrazione comporta un costo maggiore rispetto agli spray.

Le irrigazioni nasali di corticosteroidi sono un'opzione nella RSC con polipi. Possono essere più utili nei pazienti postoperatori. (Grado di evidenza aggregato: Irrigazioni – Grado di evidenza C (per le diverse metodiche: livello 1b - 3 studi; livello 4 - 4 studi).

VIII.E.2.a. Gestione di CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps CRSwNP) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (gocce e spray).

Sono stati condotti molti studi, su un'ampia gamma di CSI, tra cui spray, aerosol o gocce, in dosi variabili e per periodi da 4 a 260 settimane. La maggior parte degli studi è su pazienti che hanno subito un intervento chirurgico sinusale, immediatamente prima della somministrazione del corticosteroide o nel passato.

I corticosteroidi topici nasali (spray o gocce) comportano un miglioramento del symptom score, dei quadri endoscopici, delle dimensioni dei polipi e della QoL, nonché dei test oggettivi sull'olfatto e sulle recidive delle patologie delle vie aeree e dei polipi.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione topica gli aerosol nasali e l'inalatore di polvere secca sono più efficaci dello spray nasale nel controllo dei sintomi, ma non

riducono, le dimensioni dei polipi, se presenti. Sia gli spray che le gocce sono significativamente efficaci.

I corticosteroidi moderni (mometasone, fluticasone e ciclesonide) non hanno dimostrato di essere più efficaci rispetto a quelli precedenti (budesonide, beclometasone, betametasone, triamcinolone e desametasone) sullo score finale dei sintomi o sulla riduzione della dimensione dei polipi. [Chong^b 2016, Orlandi 2016]. Nessun evento avverso grave è riportato in nessuno degli studi, quelli registrati sono epistassi, irritazione nasale, mal di testa. Gli studi di biopsia nasale dopo somministrazione a lungo termine di CSI non mostrano alcuna evidenza di danno alla mucosa nasale. Infine, la disponibilità sistemica di INCS varia da <1% a fino a 40% a 50%, il che influenza il rischio di eventi avversi sistemici.

I CSI sono quindi raccomandati nella CRSwNP prima o dopo l'intervento chirurgico sinusale.

Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1b: 36 studi, livello 2b: 4 studi).

VIII.E.2.b. Gestione di CRSwNP con corticosteroidi topici: erogazione non standard (irrigazione e nebulizzatori).

Nel complesso, dalle attuali evidenze, non è possibile confermare statisticamente una efficacia terapeutica in quanto c'è un solo studio di livello 1B con dati non sufficienti. Al momento il loro uso è off-label.

Non ci sono evidenze di soppressione surrenale ma non può essere esclusa con regimi di somministrazione e dosaggio non standardizzati. Gli effetti collaterali sono probabilmente trascurabili rispetto ai corticosteroidi orali.

La somministrazione non standardizzata di corticosteroidi topici è

quindi solo un'opzione nella CRSwNP, principalmente dopo chirurgia sinusale. Grado di evidenza aggregato: B (Livello 1b: 1 studio, livello 4: 5 studi).

La revisione Chong^a 2016, di moderata qualità, include solo 1 studio con popolazione pediatrica (Chur 2013), il cui obiettivo non era il miglioramento clinico ma la sicurezza dei CSI in età pediatrica.

Con i CSI c'è un aumentato rischio di epistassi (RR= 2.74, 95% CI 1.88 - 4.00; 2508 partecipanti; 13 studi; evidenza di alta qualità). Non è chiaro se esista una differenza nel rischio di irritazione locale (evidenza di bassa qualità).

Lo studio Chur 2013, l'unico su pazienti in età pediatrica (6-17 anni) incluso nella RS, è un trial clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che valuta la sicurezza dello spray nasale di mometasone furoato (MFNS. 100 µg per 6-11 anni, 200 µg per 12-17 anni) una volta e due volte al giorno, rispetto a placebo una volta al giorno o placebo due volte al giorno.

La sicurezza era valutata determinando il livello di cortisolo libero urinario a 24 ore; non è stata registrata alcuna differenza significativa tra i vari gruppi. Nel gruppo trattato con MFNS si registrava un aumento significativo di epistassi.

CONCLUSIONI

Le evidenze attualmente disponibili sono costituite da studi condotti su pazienti adulti per cui bisogna tener conto dei limiti nella trasferibilità dei risultati in età pediatrica, sia per quanto riguarda l'efficacia, sia per la sicurezza, soprattutto in considerazione dei possibili effetti di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario in età evolutiva, soprattutto nei

bambini che assumono steroidi topici per asma. Gli studi sui CSI in età pediatrica condotti per altre patologie (Rinite persistente, wheezing, asma), non hanno però evidenziato eventi avversi gravi a breve ed a lungo termine; i più frequenti sono epistassi, irritazione nasale e, occasionalmente, cefalea.

I dati relativi all'efficacia sono contrastanti, anche se numerosi sono gli studi a favore dell'uso di questi farmaci, soprattutto in pazienti affetti da CRS senza polipi nasali e sottoposti ad intervento chirurgico. Dobbiamo tuttavia tener conto che sono studi condotti su pazienti adulti e che non abbiamo dati di efficacia in età pediatrica.

La qualità delle evidenze disponibili, pur essendo costituite da RCT, è molto bassa, in considerazione sia della validità intrinseca degli studi,

gravati da importanti bias, sia dei limiti nella trasferibilità dei risultati, sia dei risultati spesso contrastanti. Circa la modalità di somministrazione, i risultati sull'uso delle irrigazioni nasali, rispetto agli spray, sono contrastanti, oltre a comportare maggiori costi. Possono costituire un'opzione per i pazienti con polipi nasali sottoposti ad intervento chirurgico.

RACCOMANDAZIONI

5. I CSI possono essere indicati nella terapia della rinosinusi cronica anche in età pediatrica ed adolescenziale, soprattutto nei pazienti senza polipi nasali e/o sottoposti ad intervento chirurgico. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Non ci sono prove sufficienti per suggerire che i diversi tipi di molecola di corticosteroidi o spray vs. aerosol abbiano effetti diversi.

Le dosi più basse hanno un'efficacia simile e meno effetti collaterali.

Bibliografia

- Chong^a LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD011996.
- Chong^b LY, Head K, Hopkins C, et al. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis
- Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD011993.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209.

E-IPERTROFIA ADENOIDEA

Le 'vegetazioni adenoidi' (scientificamente tonsilla faringea), insieme ai follicoli linfatici peri-tubarici, alle tonsille palatine, linguale e laringee, costituiscono un'unità anatomico-funzionale unitaria, nominata negli anni "Anello linfatico di Waldeyer", ed oggi ri-nominata N.A.L.T. (Nasal-Associated Lymphoid Tissue), per la particolare architettura istologica, riconoscibile anche in altre mucose del corpo umano, che compongono il M.A.L.T. (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue).

Sia nel N.A.L.T. che nel M.A.L.T., si realizza una perfetta simbiosi tra il tessuto linfatico e l'epitelio delle mucose di rivestimento, avente un duplice scopo: di barriera meccanica e di protezione 'attiva', determinando il riconoscimento, la processazione e l'eliminazione di eventuali contaminanti antigenici.

L'ipertrofia adenoidea (I.A.) è generalmente considerata una condizione comune dell'infanzia, anche se esistono pochi dati sulla sua prevalenza e sulla sua incidenza, pur rappresentando una delle cause più frequenti di ostruzione delle vie aeree superiori.

Classicamente, i sintomi clinici considerati indicativi di ostruzione nasale da I.A. sono:

- disturbi respiratori, diurni (respirazione orale costante) e notturni (dal semplice russamento alla sleep apnea ostruttiva);
- voce nasale (rinolalia chiusa posteriore);
- ipoacusia e, raramente, otalgia riflessa.

Tra i sintomi elencati meritano particolare attenzione i disturbi respiratori del sonno, perché in grado di alterare le fasi del sonno, in particolare quella REM in caso di apnea,

incidendo negativamente sulla qualità di vita del bambino (con disturbi neuro-cognitivi e deficit della crescita) e sulla sua sfera sociale.

L'I.A. può anche coinvolgere direttamente o indirettamente, con il coinvolgimento delle tonsille peritubariche, l'orifizio della tuba di Eustachio e determinare la disventilazione tubo-timpano-mastoidea e, conseguentemente, un'ipoacusia trasmissiva da otite media essudativa (OME).

I segni o sintomi di ostruzione nasale possono essere valutati attraverso una scala a quattro punti (nessuno = 1; lieve = 2; moderato = 3; grave = 4) per ottenere un indice di ostruzione nasale (N.O.I.) che va da 1 a 4.

Un altro strumento per la valutazione clinica dei sintomi di ostruzione nasale, associati all'ipertrofia adenoidea, è un questionario sui sintomi, redatto dai genitori, che comprende la valutazione della congestione nasale, della rinolalia chiusa, della roncopia, della sonnolenza diurna, della qualità del sonno, della rinorrea, dell'otalgia e dell'alitosi. Il grado di ciascun sintomo è valutato da 0 (mai) a 10 (costante) usando una scala analogica visiva (VAS).

Poiché diverse sono le cause di ostruzione nasale nel bambino (dalla rinite vasomotoria, allergica e non-allergica, alle anomalie anatomiche nasali, come le deviazioni del setto o le atresie coanali parziali), in caso di persistenza della sintomatologia ostruttiva (oltre i 3 mesi) è indispensabile ricorrere ad esami diagnostici strumentali che ne definiscano, con certezza, la causa. La rino-faringo-scopia con endoscopi, rigidi o flessibili, è considerata l'esame gold-standard, mentre è stata

definitivamente definita inutile e dannosa l'RX in laterale del collo, spesso foriera di immagini false e fuorvianti in caso di I.A.

La gestione dell'ipertrofia adenoidea nei bambini dipende essenzialmente dall'età del bambino (in età pre-scolare si preferisce un approccio medico, riservando all'età scolare un'eventuale adenoidectomia) e dal grado di ipertrofia, classificabile in:

1. *primo grado*: il tessuto adenoideo occupa solo la volta superiore nella cavità rinofaringea (occupandone <del 25%) con le coane essenzialmente libere;
2. *secondo grado*: il tessuto adenoideo è confinato nella metà superiore della cavità rinofaringea (occupandone <del 50%);
3. *terzo grado*: il tessuto adenoideo si estende per i 3/4 della cavità rinofaringea (occupandone <del 75%) con chiusura sub-totale delle coane e dell'orifizio della tuba di Eustachio;
4. *quarto grado*: con ostruzione totale delle coane, di cui non è possibile osservarne il bordo inferiore.

Nelle ultime linee guida (2017), promosse dalla S.I.O.P., si afferma che l'adenoidectomia è indicata nelle apnee ostruttive del sonno, di grado moderato-grave, secondarie ad un'ipertrofia adenoidea di quarto grado, non definendone chiaramente le indicazioni in caso di OME, ricordando sempre che l'adenoidectomia, eseguita in anestesia generale, è un intervento con potenziali complicanze anestesologiche ed operatorie.

La terapia medica è indicata nei casi di I.A. di secondo e terzo grado: tra le diverse opzioni terapeutiche,

offerte dalla letteratura scientifica, l'uso dei corticosteroidi intra-nasali si rivela con un preciso razionale scientifico.

Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidea?

Per rispondere al quesito sono stati considerati pazienti in età pediatrica ed adolescenziale, affetti da ipertrofia adenoidea, diagnosticata con RX e/o con endoscopia rino-faringea, con sintomi moderato-gravi e/o con indicazione all'adenoidectomia.

Sono stati considerati esiti critici:

1. la riduzione del n° di interventi di adenoidectomia;
2. miglioramento del punteggio dell'indice apnea/ipopnea nel sonno, valutato alla polisomnografia (AHI);
3. la riduzione dell'indice di ostruzione nasale;
4. la presenza di eventi avversi.

Sono stati considerati esiti importanti:

1. la riduzione del grading adenoidico e il loro rapporto con la cavità nasofaringea;
2. il miglioramento dei sintomi nasali;
3. la risoluzione del versamento endotimpanico, valutato attraverso timpanometria acustica.

Strategia di ricerca, valutazione metodologica e sintesi dei risultati sono riportati in Appendice.

Per quanto riguarda i criteri di inclusione delle Linee Guida (LG), oltre alla qualità metodologica ed alla data di pubblicazione (non antecedente il 2014), sono state considerate pertinenti anche LG su altre patologie (OME ed OSAS), purché le raccomandazioni mettessero in relazione gli esiti clinici con la riduzione dell'ipertrofia adenoidea.

Sono state quindi incluse: 1 Linea Guida (LG) e 4 Revisioni Sistematiche (RS), di cui 3 di moderata ed 1 di bassa qualità.

- La LG sull'OME [Rosenfeld 2016], di buona qualità metodologica, nello STATEMENT 8a. STEROIDS riporta la raccomandazione negativa forte sull'uso dei CSI per la terapia dell'OME nei bambini da 2 mesi ai 12 anni. Definisce tuttavia delle eccezioni per pazienti in cui i CSI risultano indicati per la gestione primaria di una condizione coesistente con l'OME.
- In Oral and Topical Steroids, inoltre, si specifica che potrebbe esserci un beneficio a breve termine degli steroidi topici nasali nei bambini con ipertrofia adenoidea, sebbene l'entità dell'effetto sia piccola e il dosaggio in uno studio sia stato superiore a quello raccomandato. Le evidenze a supporto sono 2 RCT. Non sono formulate raccomandazioni per questa condizione.
- 2 RS [Chadha 2009, Zhang 2010], di qualità rispettivamente bassa e moderata, concludono che i CSI possono migliorare significativamente i sintomi di ostruzione nasale nei bambini con ipertrofia adenoidea moderata e grave. Il miglioramento è dovuto alla riduzione delle dimensioni delle adenoidi. Il trattamento è sicuro e vengono segnalati pochi eventi avversi. Non è valutata l'efficacia a lungo termine.
- Altre 2 RS [Kuhle 2011, Chohan 2015] di moderata qualità metodologica, valutano l'efficacia dei CSI, rispetto al placebo, su diversi segni/sintomi: oltre alle dimensioni delle adenoidi ed ai sintomi di ostruzione nasale, considerano anche l'indice di apnea-i-

popnea (AHI), e (Chohan 2015) la riduzione dell'OME e la qualità della vita. Per tutti i segni/sintomi le evidenze sono molto limitate e mancano i risultati di efficacia e sicurezza a lungo termine, anche se sono comunque tutti coerentemente a favore dell'intervento terapeutico.

Caratteristiche e risultati degli studi inclusi in queste 2 RS sono sintetizzate in Appendice, suddivisi per outcome critici, riduzione dell'adenoidectomia, ed outcomes importanti, riduzione dei sintomi di ostruzione nasale e riduzione dell'OME.

Sono stati successivamente selezionati gli RCT pertinenti, non inseriti nelle RS incluse o considerati rilevanti.

- Per il primo outcome critico, riduzione degli interventi di adenoidectomia, sono stati considerati 2 studi.

1. Il primo [Hassan 2014], in aperto, è incluso nella RS di Chohan et al. ma non per questo esito.

Sono stati arruolati 65 pz. non atopici, di età 5-15 anni, con occlusione del 75% del rino-faringe (diagnosi endoscopica) e sintomatici da almeno 6 mesi, candidati all'adenoidectomia. Il gruppo intervento di 35 bambini ha ricevuto 100 µg di Mometasone spray al giorno per 12 settimane. Il gruppo di controllo ha ricevuto soluzione fisiologica. Alla fine dei 4 mesi il 77,2% dei trattati è stato escluso dalla lista per l'intervento, tutti i non trattati sono stati sottoposti all'intervento. In questo lavoro non era previsto un periodo di follow-up dopo la fine del trattamento.

2. Nel secondo lavoro [Hong 2017], trial in doppio cieco per le prime 2 settimane e poi condotto in aperto per altre 12 settimane.

50 bambini, età 6-8 anni, con IA di grado >2 e AHI ≥ 2 /ora, venivano trattati con budesonide e 50 con soluzione fisiologica. Alla fine delle 12 settimane di follow-up, 24 bambini dei trattati e 33 dei non trattati furono sottoposti a intervento di adenoidectomia, RAR = 22% (3,6%-40,4%).

La direzione dell'effetto è in entrambi gli studi a favore del trattamento anche se dalla metanalisi random effect dei risultati attualmente disponibili non si evince una differenza statisticamente significativa (RR=0.43 95% IC = 0.14-1.31; p=0.14).

- Per quanto riguarda la sindrome da apnea ostruttiva nel sonno e l'indice AHI, anche 2 trials successivi alle RS, di Kulhe et al. e di Chohan et al., confermano i risultati [Chan 2015, Yang 2017]. Entrambi hanno valutato l'efficacia del mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, rispettivamente per 4 e 3 mesi. Alla fine del trattamento la riduzione dell'OAHl è stata statisticamente significativa rispetto al placebo:

- o da $2,7 \pm 0,2$ a $1,7 \pm 0,3$; p = 0,039 (Chan et al.)

- o da 6.1 ± 1.28 a 1.15 ± 1.0 ; p < 0.01 (Yang et al.)

Dalla metanalisi random effect dei risultati attualmente disponibili si evince una differenza statisticamente significativa a favore del trattamento (AHI SMD [DS] = -3.01 [- 4.50, -1.52]; p<0.001).

- Altro outcome considerato criti-

co è la comparsa di eventi avversi per il trattamento con CSI. La revisione di Chadha et al. riporta i casi di bruciore ed epistassi di 2 studi, Demain et al. 1995 e Berlucchi et al. 2007, che però non hanno comportato l'abbandono dello studio.

La revisione di Chohan et al. 2015 riporta i dati sull'insorgenza di epistassi di 3 lavori, Berlucchi 2007, Rehman 2013 e Barghawa 2014, senza differenze significative tra il gruppo dei trattati con MF e quello con placebo.

Anche nello studio Hong et al. [Hong 2017] non c'è stata differenza significativa tra il gruppo trattato con budesonide per 12 settimane e il gruppo controllo; inoltre tutti i casi di epistassi riportati si sono risolti dopo la correzione della modalità di erogazione.

- Per quanto riguarda la risoluzione dell'OME, considerato outcome importante, nella RS di Chohan et al., riportano i risultati di 2 studi, Chengel et al. e Barghava et al., che hanno valutato l'efficacia del MF: anche se nei singoli studi la riduzione dell'OME è statisticamente significativa, la metanalisi random effect, che tiene conto dell'eterogeneità degli studi, non conferma il risultato (RR = 0.33 [0.05, 2.41].

Nello studio di Hong et al. i casi di OME tra i pz trattati con budesonide per 12 settimane, e quelli del gruppo controllo erano simili (RR = 0.80 [0.40, 1.60].

- I sintomi dell'ostruzione nasale sono stati valutati nelle RS di Chadha et al., Zhang et al. e Chohan et al., con risultati a favore del trattamento con CSI endonasali per 8-12 settimane, ma la significati-

vità si riduce se vengono analizzati solo gli studi eseguiti in cieco.

Per questo motivo, dalla selezione dei lavori pubblicati successivamente alle RS, sono stati inclusi solo 2 studi condotti in cieco.

1. Nel primo [Hong 2017] tutti i bambini del gruppo trattamento mostrano una significativa riduzione dell'indice di ostruzione nasale (NOI) p<0,001. Stessa differenza significativa tra il gruppo dei responders e il gruppo dei non responders, con p < 0.001 dopo le successive 12 settimane di trattamento in aperto.

2. Nel secondo studio [Liu 2017], condotto su bambini con IA e RA perenne, in una prima fase i bambini con IA e rinite allergica perenne vengono suddivisi in 2 gruppi, MF versus placebo. Dopo la prima fase del trattamento (6 settimane), il gruppo trattato con MF aveva una significativa riduzione dello score dei sintomi ($6.9 \pm 1,5$ vs $16,5 \pm 1.3$, p<0,05) rispetto al placebo, ma dopo 2 settimane lo score è tornato a livello base. Nella seconda fase del trattamento, dopo un periodo di wash-out di 2 settimane, i non-responders vengono suddivisi in 4 gruppi: Oxymetazolina (OXY) e placebo, MF e placebo, MF e OXY, placebo e placebo per 8 settimane. Lo score dei sintomi individuali e totali nel gruppo MF/OXY erano significativamente inferiori a quelli degli altri tre gruppi (P<0.05).

- 2 RCT [Tuhanioglu 2017, Solmaz 2019] hanno valutato la riduzione del tessuto adenoideo e del grado di ipertrofia, risultata in

entrambi statisticamente significativa.

- Infine, in uno studio non randomizzato [Yldirim 2016] il MF è stato somministrato a 35 bambini già sottoposti ad adenoidectomia dalla 3° settimana dopo la guarigione della ferita per 6 mesi, mentre altri 35 assumevano soluzione salina. Alla fine del follow up il grado di ipertrofia nel gruppo trattato era significativamente minore dei controlli (1.20 ± 0.41 vs 2.20 ± 0.88 ; $p=0.001$), come lo score dei sintomi, anche se non clinicamente rilevante (mediamente 0.24 vs 0.94; $p=0.001$).

CONCLUSIONI

Non esistono linee guida sull'ipertrofia adenoidea ma solo su patologie associate a questa condizione. L'intervento chirurgico di adenoidectomia può trovare indicazione nei bambini che presentano, associate all'IA, le apnee ostruttive (OSA), mentre tale indicazione è ancora controversa in caso di otite media essudativa.

Nessuna RS ha preso in considerazione, come esito, la riduzione degli interventi di adenoidectomia. Sono stati trovati solo 2 studi, di cui solo 1 con 12 settimane di follow up dopo la sospensione, in cui in cui la direzione dell'effetto, pur non raggiungendo la significatività statistica accorpando i risultati, era coerentemente a favore dell'uso dei CSI. In considerazione della rilevanza dei benefici (riduzione delle adenoidectomie) e dei rischi trascurabili (costo sostenibile, alta compliance, pochi e transitori eventi avversi), nei bambini candidati all'intervento un trial con CSI potrebbe essere comunque raccomandato.

Le evidenze limitate suggeriscono

che il trattamento prolungato con CSI (12 settimane) può evitare in alcuni casi il trattamento chirurgico, anche se non si hanno risultati di follow-up a lungo termine. I bambini che beneficiano di questo intervento sono quelli che hanno la migliore risposta già dopo 2 settimane di trattamento.

La riduzione dell'indice di apnee/ipopnee (AHI) nei bambini con IA affetti da OSA, è stata oggetto di 2 revisioni sistematiche e di successivi 2 studi. Sulla base di queste evidenze nei casi di OSA lievi si può prendere in considerazione un trattamento di 12 settimane, seguito da un periodo di follow-up durante il quale registrare la eventuale ripresa della sintomatologia.

Sia la LG che una RS concludono con un beneficio a breve termine con l'uso dei CSI nei bambini con IA e OME.

Un RCT successivo non dimostra un beneficio significativo in generale, ma solo in coloro che rispondono positivamente già dopo 2 settimane di trattamento e che sembrano mantenere questo beneficio anche dopo un periodo di follow-up. Sulla base di queste evidenze il trattamento con CSI dell'OME associata all'IA si può prendere in considerazione solo per coloro che hanno una risposta positiva già nelle prime 2 settimane.

Sia una revisione sistematica che un RCT dimostrano che il trattamento è sicuro e si registrano pochi casi di epistassi che si risolvono dopo pochi giorni con la correzione dell'inclinazione dell'erogatore.

La maggior parte delle evidenze dimostra una riduzione significativa dei sintomi legati all'ostruzione nasale e delle dimensioni delle adenoidi, anche se necessitano ulte-

riori studi per valutare la molecola più efficace, la lunghezza ideale del trattamento, la presenza di fattori che possano aumentare o ridurre l'efficacia degli esiti (rinite allergica, dimensioni delle tonsille).

RACCOMANDAZIONI

25. I CSI possono essere considerati nei bambini, soprattutto in età scolare, con ipertrofia adenoidea di grado moderato/grave:

- a. per il trattamento delle apnee ostruttive del sonno di grado lieve/moderato. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).**
- b. Per la riduzione dell'ipertrofia adenoidea. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).**
- c. Per il miglioramento dei sintomi da ostruzione nasale. (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).**

26. Nei bambini con ipertrofia adenoidea ed OME, i CSI non sono raccomandati per la terapia dell'OME. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Riduzione apnee e indice AHI

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato, 50 µg per narice, 2 volte al giorno per la prima settimana, seguito da 50

µg per narice 1 volta al giorno per le restanti 5 settimane.

3. Budesonide intranasale, 32 µg per narice, 1 volta al giorno per 6 settimane, washout di 2 settimane, 2° ciclo di terapia di 6 settimane.

Riduzione adenoidectomia

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 12 settimane.
2. Budesonide nebulizzata endo-

nasale 1 mg/2 ml per 1 volta/die per 2 sett. + spray 128 µg/die per 12 settimane.

Riduzione score sintomi

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato spray, 50 µg per narice mattina e sera per 12 settimane.
3. Beclometasone spray 50 µg, 2 spruzzi per narice mattina e sera

per 4 settimane, poi 1 spruzzo per narice mattina e sera per 24 settimane.

Riduzione ipertrofia adenoidea

1. Mometasone furoato (MF) spray, 50 µg, 2 spruzzi per narice alla sera, per 3-4 mesi.
2. Fluticasone furoato spray 50 µg in ciascuna narice mattina e sera per 12 settimane

Bibliografia

- Bhat VK, Razi AM, Kumar VB (2017) Steroid Nasal Spray versus Curettage Adenoidectomy in School Children – A Randomized Controlled Trial. *J Otolaryngol ENT Res* 8(5): 00259.
- Chada NK, Zhang L, Mendoza-Sassi LA, et al. Using nasal steroids to treat nasal obstruction caused by adenoid hypertrophy: Does it work?. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2009) 140, 139-147
- Chan CCK, Au CT, Lam HS, et al. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea – a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Medicine* 16 (2015) 358-363
- Chohan A, Lal A, Chohan K, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79 (2015) 1599–1608
- Hassan FM. Medical treatment of adenoid hypertro-

phy with mometasone furoate monohydrate nasal spray. 2014 <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&ald=90599>

- Hong H, Chen F, Zheng X, et al. Decreased frequency of adenoidectomy by a 12-week nasal budesonide treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017;13 1309–1316
- Kuhle S, Urschitz MS. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD007074.
- Liu, W. Zhou L, Zeng Q et al. et al. Combination of mometasone furoate and oxymetazoline for the treatment of adenoid hypertrophy concomitant with allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 7, 40425;
- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2016, Vol. 154(1S) S1–S41

- Solmaz F, Aşcıoğlu ME, Durgut O, et al. Are nasal steroids effective in children with adenoid hypertrophy? *The European Research Journal* 2019;5(2):311-318
- Tuhanoğlu B, Erkan SO. Evaluation of the effects of montelukast, mometasone furoate, and combined therapy on adenoid size: a randomized, prospective, clinical trial with objective data. *Turk J Med Sci* (2017) 47: 1736-1743
- Yang DZ, Liang J, Zhang F, et al. Clinical effect of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6628.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, César JA, et al. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006286.

F-LARINGOTRACHEITE E LARINGOSPASMO

Il termine "croup" viene dal verbo inglese croup, che significa "gridare con voce rauca".

Il croup virale rappresenta per frequenza la seconda causa di distress respiratorio nel bambino, costituendo in una minoranza di casi una patologia grave, raramente causa di ricovero in UTI e con un decorso potenzialmente fatale [Bjornson 2013]. Nella letteratura anglosassone il croup è definito "un episodio in genere notturno e ad esordio brusco ma a volte preceduto per 24-72 ore da tosse aspecifica, rinorrea e febbre, che si manifesta con tosse abbaiante, voce afona e, spesso, stridore inspiratorio". In pratica è dovuto ad un evento ostruttivo delle vie aeree ad eziologia solitamente virale e con prevalente interessamento dell'area sottoglottica del laringe [Bjornson 2013, Petrocheilou 2014, Cherry 2008].

Sotto il profilo terminologico è difficile operare una distinzione tra laringite, laringotracheite e laringotracheobronchite, tutti considerati comunemente come sinonimi. Esiste invece una certa confusione in letteratura riguardo alla distinzione tra "laringotracheobronchite" e "laringospasmo", in quanto spesso questi due termini vengono adoperati indifferentemente per indicare un quadro clinico associato al croup virale [Cherry 2008].

Secondo molti autori la presenza o meno di sintomi premonitori aspecifici e di stridore inspiratorio consente invece di distinguere il croup in:

- "Spasmodic croup", che corrisponde al nostro laringospasmo o laringite spasmodica, in cui mancano i sintomi premonitori e la febbre ed è presente lo stridore.

- "Laryngotracheitis", che corrisponde alla nostra laringotracheite, in cui sono presenti i sintomi premonitori e manca lo stridore.

Inoltre il croup spasmodico avrebbe un carattere più transitorio e una maggiore tendenza alle recidive [Johnson 2009].

Altri autori [Kliegman 2019] definiscono 4 condizioni:

1. Croup (*Laryngotracheobronchitis*)
2. Acute Epiglottitis (*Supraglottitis*)
3. Acute Infectious Laryngitis
4. Spasmodic Croup

In questo documento, *Croup*, *Laryngotracheobronchitis* e *Spasmodic Croup* identificano patologie con interessamento laringeo, infettive e non infettive, caratterizzate da stridore inspiratorio, mentre Acute Infectious Laryngitis e Laryngotracheitis identificano patologie infettive acute, per lo più virali, con interessamento laringeo, senza stridore inspiratorio.

L'età di maggiore incidenza del croup è quella tra 6 mesi e 3 anni, con un rapporto maschi:femmine 1.4:1 [Denny 1983]. L'eziologia è virale e il virus più spesso in causa è il virus Parainfluenzale; altri virus possono essere comunque implicati, tra cui Influenza A e B, Virus Sinciziale, Rhinovirus, Coronavirus, Metapneumovirus e Adenovirus [Williams 2004]. In rari casi può essere in causa anche il *Mycoplasma Pneumoniae* [Johnson 2009]. La malattia ha inoltre spesso un andamento stagionale, con un picco di incidenza nel tardo autunno.

L'incidenza è stimata intorno al 3% dei bambini per anno. Meno del 3% dei bambini con croup sono ospedalizzati e di questi l'1-2% viene in-

tubato [Peltola 2002], con una probabilità di decesso intorno a 1 caso su 30.000 [Mc Eniery 1991].

La tabella 1 che segue indica le possibili diagnosi differenziali in caso di stridore

Tabella 1. Cause di Stridore

<u>Comune</u>
- Croup
<u>Meno comune</u>
- Tracheite Batterica
- Epiglottite
<u>Rara</u>
- Ascessi vie aeree superiori (peritonsillare, retrofaringeo)
- Aspirazione o ingestione di corpo estraneo (tracheale, esofageo)
- Reazioni allergiche con edema vie aeree superiori
- Angioedema
- Difterite

La diagnosi di croup è solitamente facile, tanto nei setting ambulatoriali quanto in quelli di emergenza, in particolare di fronte ad un bambino in età prescolare con un esordio brusco (graduale nel caso di laringotracheite) di sintomi quali tosse abbaiante, voce afona, stridore inspiratorio (nel caso di laringospasmo). Le principali diagnosi differenziali sono indicate in tabella e vanno tenute in considerazione in quei casi (circa l'1%) in cui si assiste ad una scarsa risposta alla terapia (adrenalina, corticosteroidi inalatori, cortisonici per via sistemica).

Il punteggio secondo la scala di Westley consente di giudicare la gravità del croup (tabella 2) [Westley 1978].

Tabella 2. Punteggio di Westley: classificazione della gravità del croup

Caratteristica	Numero di punti assegnati per questa caratteristica					
	0	1	2	3	4	5
Retrazione della parete toracica	Nessuna	Leggera	Moderata	Grave		
Stridore	Nessuno	Con agitazione	A riposo			
Cianosi	Nessuno				Con agitazione	A riposo
Livello di coscienza	Normale					Disorientato
Entrata dell'aria	Normale	Diminuita	Fortemente diminuita			

- Un punteggio totale ≤ 2 indica un croup lieve. La caratteristica tosse abbaiente e la raucedine possono essere presenti, ma non c'è stridore a riposo.
- Un punteggio totale di 3-5 è classificato come croup moderato. Si presenta con stridore sentito facilmente, ma con pochi altri segni.
- Un punteggio totale di 6-11 indica un croup grave. Esso si presenta con evidente stridore ma anche con una spiccata restrizione della parete toracica.

1. Un punteggio totale ≥ 12 indica insufficienza respiratoria imminente. La tosse abbaiente e lo stridore potrebbero non essere più importanti in questa condizione.

La terapia del croup virale si basa sull'utilizzo di 3 categorie di farmaci: adrenalina per aerosol, corticosteroidi sistemici e corticosteroidi inalatori.

Gli **steroidi inalatori** (budesonide e altri) a dosaggio elevato (mediamente 5-10 volte quello adoperato nella terapia di fondo dell'asma) sono accreditati di un effetto antiedemigeno (definito anche "di membrana" o "non genomico"), più rapido (alcuni minuti), rispetto a quello (dell'ordine di ore) dei cortisonici somministrati per via orale. Questo

effetto sembra svolgersi attraverso la capacità di legarsi ad un recettore endocellulare in grado di determinare un aumento del tono della muscolatura liscia dei vasi laringei e bronchiali, con conseguente vaso-costrizione e riduzione dell'edema locale ("effetto *bleaching*") [Rodriguez-Martinez 2019]. Ciò ha portato a considerarne l'uso nel croup e nell'asma riacutizzato.

Bibliografia

- Bjornson C. Croup in children. CMAJ 2013; 185:1317-1323
- Cherry JD. Croup. N Engl J Med 2008;358:384-91
- Johnson D. Croup. BMJ Clin Evid 2009 Mar 10;2009. pii: 0321.
- McEniery J, Gillis J, Kilham H et al. Review of intubation in severe laryngo-tracheobronchitis. Pediatrics 1991; 87:847-853
- Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. Pediatr Infect Dis J 2002;21(1):76-8.
- Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E et al. Viral Croup: Diagnosis and a Treatment Algorithm. Pediatr Pulmonol 2014;49:421-429
- Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Advantage of inhaled corticosteroids as additional therapy to systemic corticosteroids for pediatric acute asthma exacerbations: a cost-effectiveness analysis. J Asthma 2019 Jun 17:1-10.
- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. Am J Dis Child. 1978 May;132(5):484-7
- Williams JV, Harris PA, Tollefson et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. NEJM 2004;350:443-4

È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia della laringotracheite (laringite acuta infettiva)?

È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?

La popolazione considerata ha compreso pazienti in età pediatrica da 0 a 18 anni con laringotracheite virale/laringospasmo (croup).

Sono stati esaminati studi che includono sia pazienti ospedalizzati sia outpatient che accedono a setting di cure primarie oppure a dipartimenti di emergenza.

Non sono state trovate evidenze sull'efficacia e sulla sicurezza dei CSI nella laringotracheite virale.

Per quanto riguarda il trattamento del croup, già Griffin1 nel 2000 aveva condotto una RS, che includeva 8 RCT, valutando l'efficacia degli steroidi somministrati per via aerosolica vs placebo.

Per gli esiti primari considerati, i pazienti trattati con steroidi inalatori presentavano miglioramento clinico (croup score) a 5 ore (RR =1.48, 95% CI=1.27 - 1.74) e una riduzione del tasso di ospedalizzazione (RR= 0.56, 95% CI= 0.42 - 0.75) dopo permanenza in pronto soccorso. L'NNT, ovvero il numero di bambini con croup moderato-grave da trattare con steroide inalatorio in PS per evitare 1 ospedalizzazione variava negli studi da 2.9 a 8.4

La revisione della Letteratura pubblicata è stata quindi condotta a partire da questa data.

Per quanto riguarda la ricerca di LG evidence-based, la maggior parte dei documenti sono in realtà documenti di consenso intra-ospedalieri o di Autorità sanitarie Regionali che non soddisfano i criteri metodolo-

gici minimi richiesti per essere definiti LG. È stata pertanto selezionata solo la LG prodotta dal Children's Mercy Hospitals [Children's Mercy Hospitals 2016]. Tra i quesiti clinici rispondibili presi in considerazione dal documento del Mercy Hospital nessuno riguarda però l'utilizzo dei CSI nel croup e non ci sono raccomandazioni pertinenti.

È stata inclusa una sola RS della Cochrane Library, [Gates 2018] di alta qualità metodologica, con chiusura della ricerca bibliografia ad aprile 2018.

La RS di Gates et al. include 43 RCT con complessivi 4565 pazienti da 0 a 18 anni. I glucocorticoidi studiati comprendono beclometasone, betametasona, budesonide, desametasone, fluticasone e prednisolone. Vengono comparati i diversi tipi di steroidi vs placebo, oppure vs adrenalina, oppure vengono comparati i diversi steroidi tra loro con diverse modalità di somministrazione e diversi dosaggi. La maggior parte degli studi è sulla budesonide. Sono attualmente disponibili solo 2 studi su altre molecole, fluticasone e beclometasone.

Gli esiti primari considerati sono rappresentati dalle modificazioni dello score di gravità del croup, dal tasso di visite in Pronto soccorso o di ricoveri.

Esiti secondari sono invece costituiti da durata permanenza in PS o Ospedale, miglioramento clinico a 2, a 6 e a 12 ore, eventuale utilizzo di trattamenti addizionali.

Ai fini della formulazione delle raccomandazioni, in questa Consensus sono invece considerati outcomes critici:

1. Le modifiche dello score di gravità del croup al più breve follow-up (2 o 6 ore)

2. La necessità di altri trattamenti, specificamente intubazione e tracheotomia.

Sono considerati outcomes importanti:

1. Il numero di ulteriori visite/riammissioni in PS (valutato con: n° di eventi)
2. La durata della permanenza in PS o Ospedale.

I confronti analizzati sono: CSI vs. placebo, per valutarne l'efficacia intrinseca, CSI vs. CSO e CSI vs adrenalina, per valutarne l'efficacia relativa rispetto ad altri trattamenti, infine l'associazione desametasone-budesonide vs il solo desametasone, per valutare se l'aggiunta dei CSI alla terapia orale migliora gli esiti a breve e medio termine.

Sono stati estratti i dati e ricalcolate le metanalisi per alcuni confronti più specificamente pertinenti al

quesito ed agli esiti per questo documento.

I risultati sono schematizzati nella tabella 3 e sono riportati più in dettaglio in Appendice.

Budesonide vs placebo

Come riportata nella RS di Gates et al. [Gates 2018], l'utilizzo della budesonide vs placebo è stato valutato in 4 studi (Godden 1997; Husby 1993; Klassen 1994; Roberts 1999); la qualità delle evidenze è complessivamente bassa. Il dosaggio della budesonide era di 2 mg/4 ml, somministrata mediante nebulizzazione.

La budesonide nebulizzata rispetto al placebo era più efficace nel ridurre la gravità dei sintomi a 2 ore in bambini con croup moderato-grave. SMD = - 1.01 (-1.71 - -0.3, p=0.005. Qualità delle evidenze bassa, grandezza dell'effetto am-

Tabella 3. Budesonide. Principali confronti e risultati per esiti critici e importanti

(in corsivo: risultati ricalcolati con metanalisi dei soli dati relativi agli esiti della Consensus; in grassetto: risultati statisticamente significativi)

Esiti Confronto	CSI (budesonide) vs. placebo.	CSI (budesonide) vs. CSO (desametasone)	CSI (budesonide) vs. adrenalina	CSI (budesonide) + desametasone vs. desametasone
Croup score a 2 ore SMD* (DS)	-1.01 (-1.71 a -0.3)	—	0.26 (-0.22 a 0.75)	—
Croup score a 6 ore SMD (DS)	—	0.46 (0.13, 0.79)	—	0.05 (-0.19 a +0.3)
Necessità di intubazione/tracheotomia RR (95%IC)	0.18 (0.01 - 3.63)	0.00 (-0.04 a +0.04)	0.00 (-0.06 a +0.06)	—
Ritorno a visita o nuovo accesso in PS RR (95%IC)	0.42 (0.19 - 0.90)	1.39 (0.71 a 2.70)	—	0.91 (0.45 a 1.93)
Durata della permanenza in PS o del ricovero SMD/MD (DS)	MD - 15.29 (-26.89 a -3.69)	SMD 0.28 (-0.14 a +0.71)	—	MD 0.44 (-0.05 a +0.92)

*Esistono regole empiriche per l'interpretazione degli SMD (o "dimensioni dell'effetto"), che sono emerse principalmente da ricercatori nelle scienze sociali. Un esempio è il seguente: 0,2 rappresenta un effetto piccolo, 0,5 un effetto moderato e 0,8 un effetto grande. Un'altra variante è la seguente: <0,40 = piccolo, da 0,40 a 0,70 = moderato, >0,70 = grande [Higgins 2011].

pia). Anche per quanto riguarda l'esito riammissione in ospedale, la budesonide risultava più efficace del placebo : RR = 0.42 (0.19 - 0.90) p = 0.025. Non vi sono segnalazioni di effetti avversi.

Budesonide vs desametasone per os

Rispetto al desametasone per os, la budesonide ha portato ad un aumento significativo dello score del Croup dopo sei ore (SMD 0.46, 95% CI = 0.79 a 0.13; p = 0.006; 4 RCT, 326 bambini. Qualità delle evidenze moderata, grandezza dell'effetto moderata). Secondo Gates et al. ciò è dovuto alla differente compliance alle due modalità di somministrazione, risultando spesso più semplice e rapida, in età pediatrica, la somministrazione per os, se possibile. Non vi è stata alcuna differenza significativa nel tasso di nuove visite o ricoveri in ospedale tra i bambini trattati con desametasone e quelli trattati con budesonide né nelle ore di permanenza in PS/ospedale, (qualità delle evidenze bassa).

Budesonide e beclometasone vs adrenalina nebulizzata

Rispetto all'adrenalina, la variazione del punteggio del croup dopo il trattamento con glucocorticoidi non era significativamente diversa dopo 2 ore (SMD = 0.77, IC 95% = -0.24 a 1.77; P = 0.13; 2 RCT (1 vs. budesonide nebulizzata, 1 vs beclometasone nebulizzato); 130 bambini; bassa qualità delle evidenze; Analisi 2.1); non risultava diversa neanche dopo 6, 12 o 24 ore.

Dall'analisi per sottogruppi, in realtà, l'adrenalina si è rivelata significativamente più efficace nel ridurre lo score del croup rispetto al beclometasone (SMD =1,41, IC 95% da 0,62

a 2,19; P <0,001; 1 RCT; 33 bambini) ed al desametasone (SMD = 1,13, IC al 95% da 0,35 a 1,91; P = 0,005; 1 RCT; 31 bambini). Non vi era invece alcuna differenza nella riduzione dello score tra budesonide ed adrenalina (SMD = 0,26, IC 95% = da -0,22 a 0,75; P = 0,29; 1 RCT; 66 bambini). Le analisi a 12 e 24 ore hanno esaminato budesonide e desametasone vs adrenalina nebulizzata e non sono state osservate differenze significative nei sottogruppi. Per quanto riguarda il ritorno a controllo o trattamenti aggiuntivi (intubazione) non sono state registrate differenze significative (Analisi 2.8-2.11) (Qualità delle evidenze moderata).

Budesonide e desametasone vs desametasone

Sono stati inclusi 3 RCT, per un totale di 255 bambini, che confrontavano l'associazione budesonide nebulizzata (2 mg in 4 ml, singola dose) + desametasone per os (singola dose di 0,60 mg/kg) vs desametasone per os in monoterapia. Non sono state registrate differenze significative tra i due trattamenti nella riduzione del croup score dopo 6 ore (Qualità delle evidenze alta).

Come per lo score clinico, non vi è stata alcuna differenza significativa nel tasso di nuovi accessi in PS o ricoveri (Qualità delle evidenze alta). La co-somministrazione di desametasone orale e budesonide non sembra pertanto fornire benefici aggiuntivi alla somministrazione del solo desametasone.

Fluticasone vs placebo

Dai risultati di un solo studio (qualità delle evidenze molto bassa); il fluticasone (4 puff da 250 µg, somministrati in 30 minuti) non è risul-

tato efficace nella riduzione dello score di gravità (1 RCT, 17 bambini; SMD= +0.45; SD= da -0.52 a +1.42; p=0.36) e della durata di permanenza in PS (MD = + 4.8 ore [da -12.34 a + 21.94]; p=0.58)

Beclometasone vs desametasone

Gli autori hanno identificato 1 solo RCT condotto su 39 bambini (desametasone 0.6 mg/kg per via im vs beclometasone 200 µg/dose somministrato tramite distanziatore). L'unico outcome valutato sono stati gli eventuali nuovi accessi in PS o nuovi ricoveri, senza significative differenze (RR = 0.0; 95% CI = -0.09, 0.09; p=1.0).

È stato trovato un solo RCT successivo alla RS di Gates et al. (Chen 2018), non incluso perchè il full text è in cinese. I risultati riportati nell'abstract confermano che l'aggiunta di steroidi inalatori (budesonide 1 mg ogni 30 minuti per 2 volte e poi ogni 12 ore) nel gruppo trattato non apporta miglioramenti per gli esiti considerati (score clinici a 12 e 24 ore) rispetto al controllo che assumeva invece desametasone (per via im al dosaggio di 0,3-0,5 mg/kg).

CONCLUSIONI

Non esistono evidenze sull'uso dei CSI nella laringotracheite (laringite acuta infettiva, assenza di stridore). Le evidenze attualmente disponibili sul laringospasmo (croup) sono per la maggior parte di bassa qualità essendo costituite da studi piccoli e gravati da bias: solo per alcuni confronti la qualità è maggiore, con risultati più precisi e meno discordanti.

Tra i CSI, la budesonide nebulizzata è risultata nei diversi lavori più efficace nella terapia del croup rispetto al placebo; tuttavia è risultata meno

efficace rispetto ai cortisonici orali (desametasone). Non esistono ad oggi evidenze di una superiorità della budesonide rispetto all'adrenalina nebulizzata, esistendo un solo studio di confronto, peraltro di bassa qualità, che non ha dimostrato differenze significative tra i due farmaci. Pertanto, non esistono ad oggi dati sufficienti per raccomandare la budesonide per via aerosolica in sostituzione dell'adrenalina per il trattamento del croup grave. Anche per il fluticasone sotto forma di aerosol dosato e per il beclometasone le evidenze sono molto ridotte e costituite da un solo studio di qualità molto bassa e con bassissima numerosità campionaria (probabile errore di 2° tipo), i cui i risultati non possono essere considerati conclusivi.

RACCOMANDAZIONI

27. I bambini con laringotracheite virale non dovrebbero essere trattati con CSI. (Opinione di esperti. Raccomanda-

zione negativa debole).

28. Nei bambini con croup moderato-lieve possono essere somministrati i CSI, specificamente budesonide per via aerosolica a dosaggio elevato (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).

29. Nei bambini con croup moderato-grave, il corticosteroide non dovrebbe essere somministrato per via inalatoria ma preferenzialmente per via sistemica (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).

30. Nel croup grave non si raccomanda di utilizzare la budesonide nebulizzata in sostituzione dell' adrenalina (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa forte).

31. Nei bambini con croup moderato-grave non è racco-

mandato associare budesonide per via aerosolica agli steroidi per via sistemica (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione negativa forte).

32. Nei bambini con croup non è raccomandata la terapia con fluticasone o beclometasone aerosol dosati somministrati con distanziatore. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole). Non esistono evidenze su altri CSI e neppure su modalità di somministrazione diverse dalla nebulizzazione, pertanto, non se ne raccomanda l'utilizzo (Opinione di esperti. Raccomandazione negativa debole).

Dose, modalità di somministrazione e durata della terapia

Budesonide con nebulizzatore 2 mg in 4 ml in singola somministrazione.

Bibliografia

- Bjornson C. Croup in children. CMAJ 2013; 185:1317-1323
- Chen QP1, Zhou RF2, Zhang YM, et al. [Efficacy of systemic glucocorticoids combined with inhaled steroid on children with acute laryngitis] Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2018 Jan 7;53(1):53-56
- Cherry JD. Croup. N Engl J Med 2008;358:384-91
- Children's Mercy Hospitals and Clinics evidence based practice clinical practice guide: croup (2016). <https://www.childrensmc.org/health-care-providers/evidence-based-practice/clinical-practice-guidelines/>
- Denny FW, Murphy TF, Clyde WA. Pediatrics 1983; 71:871-876
- Gates A, Gates M, Vandermeer B et al. Glucocorticoids for croup in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 22;8:CD001955
- Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. Archives of Disease in Childhood 1997;76(2):155-8.
- Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Barron A, et al. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials. The British journal of general practice 2000
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. Archives of Disease in Childhood 1993;68(3):352-5.
- Johnson D. Croup. BMJ Clin Evid 2009 Mar 10;2009. pii: 0321.
- Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, Sutcliffe T, Rowe PC. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. New England Journal of Medicine 1994;
- Kliegman R, St. Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set - 21st Edition. ISBN: 9780323568906 - 9780323529501- 9780323568890 -9780323568883. Elsevier. 19th April 2019. Cap. 385, pagg 2031-36
- Mc Eniery J, Gillis J, Kilham H et al. Review of intubation in severe laryngo-tracheobronchitis. Pediatrics 1991; 87:847-853
- Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. Pediatr Infect Dis J 2002;21(1):76-8.
- Petrocheilou A, Tanou K, Kalampouka E et al. Viral Croup: Diagnosis and a Treatment Algorithm. Pediatr Pulmonol 2014;49:421-429
- Roberts GW, Master VV, Staugas RE, Raftos JV, Parsons DW, Coulthard KP, et al. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup. Journal of Paediatrics and Child Health 1999;35(2):170-4.
- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. Am J Dis Child. 1978 May;132(5):484-7.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. NEJM 2004;350:443-450

REAZIONI AVVERSE CONNESSE ALL'UTILIZZO DELLA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI INALATORI

1. Profilo di sicurezza degli steroidi inalatori

I corticosteroidi inalatori (CSI) sono estesamente utilizzati nella terapia delle patologie respiratorie, in quanto la possibilità di veicolare direttamente il farmaco a livello delle vie aeree consente l'utilizzo di dosi inferiori con conseguente minimizzazione degli eventi avversi tipici della somministrazione orale e parenterale dei cortisonici [Allen et al. 2002].

Molti studi hanno dimostrato che l'insorgenza di eventi avversi in seguito al trattamento con CSI è notevolmente inferiore a quella conseguente all'uso per via sistemica. Tuttavia, spesso gli eventi avversi, anche se sono sottostimati nella pratica clinica quotidiana, continuano ad essere motivo di preoccupazione o incertezza particolarmente nella fascia d'età pediatrica e adolescenziale. In particolare, tali preoccupazioni insorgono soprattutto in merito alla definizione dei limiti di garanzia di parametri quali:

dose del farmaco, durata della somministrazione e tipo di molecola da preferire [Hossny et al. 2016].

Dopo l'inalazione, solo una frazione tra il 10% e il 20% dello steroide inalatorio penetra nel tratto respiratorio e si deposita nelle vie aeree, mentre la restante parte della dose inalata (80-90%) si deposita nel cavo orofaringeo e viene assorbita per via orale per poi entrare tramite passaggio epatico nella circolazione sistemica (**figura 1**). Di conseguenza, anche in seguito alla somministrazione di uno steroide per via inalatoria, soprattutto se ad alte dosi, possono insorgere eventi avversi sia a **livello locale** che **sistemico** [Williams et al. 2018]. Tali eventi, tuttavia, si verificano meno frequentemente rispetto alla somministrazione per via orale e possono essere minimizzati adottando misure atte a ridurre la deposizione del farmaco nella cavità orale e il raggiungimento del circolo sistemico in forma attiva [Winkler et al. 2004]. Tuttavia, l'eccessiva valoriz-

zazione della problematica degli effetti collaterali può limitare considerevolmente l'aderenza al trattamento, in particolar modo da parte dei genitori dei pazienti pediatrici, nonché degli adolescenti e delle persone anziane [Capristo et al. 2017]. Si rende pertanto necessaria un'informazione chiara e corretta ai pazienti circa l'entità delle reazioni avverse e le possibilità di minimizzarle.

2. Reazioni avverse dei corticosteroidi inalatori a livello locale

I più comuni eventi avversi conseguenti all'uso dei CSI si verificano a livello locale e sono attribuibili essenzialmente all'impatto diretto del farmaco sulle mucose e alla conseguente deposizione in situ. Tra questi, i principali sono: sensazione di gola secca, **disfonia**, che si verifica circa nel 50% dei pazienti, e **candidosi orofaringea**. Con minore frequenza possono insorgere tosse o, paradossalmente, difficoltà respiratoria [Roland et al. 2004]. Al fine di ridurre l'incidenza di tali effetti, oltre a ricorrere all'utilizzo del dosaggio minimo efficace, è importante che la bocca venga risciacquata con acqua corrente e i denti lavati dopo ogni inalazione per rimuovere la quota di farmaco depositatasi nel cavo orale. Relativamente alle formulazioni spray, è consigliato l'uso di distanziatori. Gli eventi avversi a livello locale nel bambino insorgono più raramente rispetto all'adulto, probabilmente perché nel bambino viene utilizzata una dose minore e l'uso di

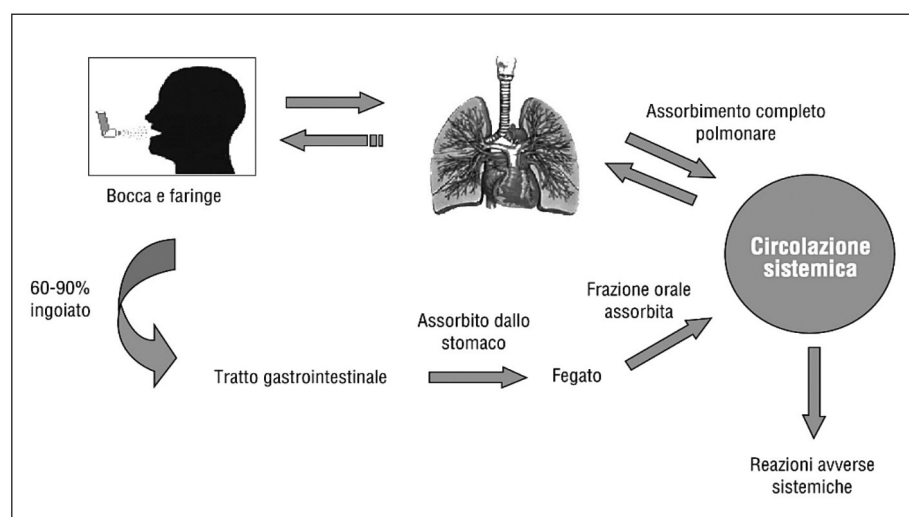


Figura 1. Biodisponibilità "polmonare" e biodisponibilità "orale" dei corticosteroidi inalatori [Rossi 2016]

distanziatori a valvola è molto più comune [Dubus et al. 2001].

3. Reazioni avverse dei corticosteroidi inalatori a livello sistemico

L'insorgenza di eventi avversi a livello sistemico è essenzialmente legata alle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola di CSI utilizzata e, in particolare, alla potenza e alla biodisponibilità sistemica. Per definizione la biodisponibilità rappresenta la quota (percentuale) di farmaco che raggiunge immodificata la circolazione sistemica. Tale parametro dipende dalla via di somministrazione, dal grado di assorbimento, dai processi di metabolizzazione. Inoltre, l'insorgenza di eventi avversi avviene spesso in maniera dose-dipendente: ad esempio, la somministrazione di beclometasone o budesonide alle dosi di 200 mg/die non sembra essere associata all'insorgenza di gravi effetti a livello sistemico, mentre a dosi più elevate di farmaco (400 mg/die o 800 mg/die) gli eventi avversi diventano più probabili e significativi [Capristo et al. 2017]. La maggior parte degli eventi avversi correlati al trattamento con CSI è di tipo endocrino. Tra questi rientrano la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, gli effetti sulla crescita e l'alterazione del metabolismo osseo e glucidico [Kapadia et al. 2016].

3.1 Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

Il meccanismo con cui i corticosteroidi inducono la soppressione dell'asse HPA consiste nel potenziamento del meccanismo di feedback negativo effettuato dal cortisolo

endogeno sul rilascio di ACTH. Il cortisolo, infatti, esercita un'azione di feedback negativo sul rilascio di ACTH, sul CRH ipotalamico e sul locus coeruleus con inibizione della componente noradrenergica [Sanarangappa et al. 2014]. Sono stati condotti diversi studi per valutare l'incidenza di tale evento avverso in seguito al trattamento con CSI, ma i risultati ottenuti sono ancora fra di loro contrastanti, a causa delle diversità dei disegni sperimentali dei trial e dei test utilizzati per la valutazione dell'effetto. Inoltre, vi è una significativa variabilità tra i pazienti per quanto riguarda il grado e la durata della soppressione surrenalica in seguito a una terapia con glucocorticoidi, per cui è difficile stabilire il rischio relativo per ogni paziente. Di conseguenza, la frequenza con cui insorge la soppressione non è del tutto definita e difficilmente quantificabile.

Da alcuni studi è emerso che la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da parte dei CSI è generalmente dose-dipendente [Martin et al. 2002] e che fattori quali la potenza del glucocorticoide inalatorio, la dose, la durata del trattamento, la via di somministrazione, la formulazione utilizzata, le interazioni farmacologiche e il sito di attivazione del farmaco potrebbero avere un ruolo chiave nel determinare l'entità dell'induzione di tale evento [Rao Bondugulapati et al. 2016].

In generale, l'effetto sull'asse HPA sembra realizzarsi, relativamente al beclometasone dipropionato, con dosi superiori a 800 µg/die nell'adulto e dosi superiori a 400 µg/die nel bambino. I risultati di un recente studio hanno dimostrato, tuttavia, che la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può insorgere

in pazienti in trattamento con CSI anche a dosi medio-basse, soprattutto se somministrati per un lungo periodo, per cui sarebbe consigliabile monitorare costantemente i livelli di cortisolo sierico al mattino per rilevare una condizione di iposurrenalismo centrale iatrogeno. Choi et al. 2017]. Il significato clinico di un'alterazione di parametri biochimici evidenziati con metodi sensibili rimane comunque di dubbia interpretazione, in quanto la riduzione del cortisolo plasmatico che può essere documentata con tutti i composti in commercio e anche con dosi basse o bassissime, generalmente non ha rilevanza clinica. Vi sono, tuttavia, diverse segnalazioni di insufficienza corticosurrenale acuta scatenata da episodi infettivi oppure in stato di apparente benessere [Woods et al. 2015]. Nel 90% circa dei casi riportati in letteratura i pazienti assumevano fluticasone alle dosi di 1000-1500 µg/die, mentre solo poche segnalazioni riguardavano beclometasone o budesonide. Altri studi condotti specificamente nella popolazione pediatrica hanno confermato che ciclesonide, rispetto a fluticasone propionato, sembra essere associata ad un rischio minore di insorgenza di eventi avversi a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [Agertoft et al. 2010].

3.2 Effetti sulla crescita

È noto che i corticosteroidi possono inibire la crescita lineare attraverso meccanismi di tipo centrale e periferico. A livello centrale riducono il rilascio ipofisario dell'ormone della crescita (GH) attraverso un aumento di somatostatina ipotalamica, invece a livello periferico determinano una down-regulation dei re-

ettori del GH, inibiscono il fattore di crescita insulino simile (IGF-1) e l'attività degli osteoblasti, accelerando l'apoptosi dei condrociti, e sopprimono la sintesi di collagene di tipo I e III e la sintesi di androgeni [Wolfgram et al. 2017]. Valutare gli effetti dei farmaci sulla crescita nel soggetto asmatico è notoriamente complesso, in quanto le conseguenze del trattamento non possono essere separate facilmente da quelle collegate alla malattia di base che, soprattutto nelle forme gravi, può causare di per sé un ritardo della crescita. Studi che hanno valutato l'azione degli steroidi sulla crescita ossea a breve termine, effettuati mediante l'utilizzo dello knemometro (che permette di valutare la velocità di crescita lineare della gamba, misurata dal ginocchio al tallone, nel breve periodo), hanno evidenziato un effetto dose-dipendente. Tuttavia, non sembra che questi rallentamenti nella velocità di crescita osservati a breve termine, anche con dosi basse di CSI, possano essere collegati a effetti a lungo termine sulla statura finale. Per quanto riguarda gli studi a lungo termine, questi sono condizionati dal fatto che la misura dell'altezza è soggetta a marcate variazioni legate all'operatore e che il confronto delle velocità di crescita è complicato da fisiologiche variazioni stagionali e annuali e dal variabile periodo d'insorgenza della pubertà [Zhang et al. 2014]. Per il beclometasone dipropionato, una metanalisi ha confermato che alla dose di 400 µg/die causa un decremento della crescita lineare di 1.54 cm/anno rispetto al placebo o a farmaci non steroidei [Sharek et al. 2000]. La durata massima degli studi condotti fino a oggi è stata

di circa un anno, per cui rimane da chiarire se la riduzione della crescita sia duratura o se, in seguito alla sospensione della terapia, avvenga un recupero. Per la budesonide, in uno studio condotto per un periodo medio di 9.2 anni su 142 bambini asmatici trattati con un dosaggio medio giornaliero di 412 µg confrontati con un gruppo controllo di fratelli sani, non sono state evidenziate differenze significative sulla velocità di crescita. Tali risultati hanno portato gli Autori alla conclusione che la budesonide ai dosaggi solitamente utilizzati non interferisce sul raggiungimento dell'altezza finale in età adulta [Agertoft et al. 2000]. In un altro studio, in cui 1041 bambini con asma lieve-moderato sono stati trattati con budesonide, nedocromil o placebo per un periodo compreso tra 4-6 anni, è emerso che la budesonide determina una piccola e transitoria riduzione della velocità di crescita [The Childhood Asthma Management Program Research Group 2000]. Un altro studio condotto su 343 bambini in età scolare trattati per un anno con fluticasone (400 µg/die) o beclometasone (400 µg/die) tramite Diskaler ha mostrato un maggior effetto sulla crescita del fluticasone al termine del trattamento [de Benedictis et al. 2001]. Più recentemente, una meta-nalisi pubblicata nel 2014 ha evidenziato una riduzione della velocità della crescita dose-dipendente in bambini in età prescolare con asma persistente da lieve a moderato in trattamento con CSI indipendentemente dalla molecola utilizzata (beclometasone dipropionato, ciclesonide, mometasone e fluticasone) [Pruteanu et al. 2014]. In aggiunta, in una recente meta-nalisi di 16 studi clinici randomizzati

l'uso di steroidi inalatori (in particolare budesonide) in bambini, per un periodo di 12 mesi, riduce significativamente la velocità di crescita al follow-up a 1 anno. In particolare, in questi bambini è stata riscontrata una riduzione della velocità lineare di crescita pari a -0,7% rispetto ai bambini non in trattamento con steroidi inalatori [Loke et al. 2015]. Invece, in un recente studio di real life, che ha valutato gli effetti sulla crescita a lungo termine in bambini in seguito al trattamento con fluticasone propionato a dosi medio-basse, non sono emerse differenze significative nella velocità di crescita [Hatziagorou et al. 2018].

I dati attualmente disponibili suggeriscono che, benché la crescita a breve termine possa essere influenzata da alcuni CSI anche alle dosi utilizzate comunemente, la riduzione della statura finale si può considerare evento raro che interessa soltanto i bambini trattati con dosi elevate per lunghi periodi di tempo (anni). Il ritardo della crescita indotto dai CSI sembra essere massimo durante il primo anno di terapia e meno pronunciato nei successivi. Una riduzione della crescita può essere invece presente, nei soggetti con idiosincrasia agli steroidi, anche con dosi normali.

Alla luce di queste considerazioni si rende necessario controllare la crescita con regolarità in qualsiasi bambino che riceve uno steroide per via inalatoria e cercare di utilizzare le dosi più basse efficaci. Inoltre, alla luce dei risultati contrastanti che emergono dalla letteratura scientifica, è necessario continuare le attività di monitoraggio in contesti di real life e condurre ulteriori studi al fine di ottenere una reale valutazione del rischio associato

alla riduzione della velocità di crescita in seguito all'utilizzo di tali farmaci [De Leonibus et al. 2016].

3.3 Riduzione della densità minerale ossea/osteoporosi

In generale, i corticosteroidi ad alte dosi per via inalatoria e quelli per via orale sono associati a una riduzione della densità minerale ossea: tuttavia, la terapia a lungo termine per via inalatoria rispetto a quella per via orale sembra essere associata a una percentuale di insorgenza significativamente più bassa di tale evento avverso [Fuhlbrigge et al. 2014].

I corticosteroidi riducono la densità ossea con molteplici meccanismi tra cui il ridotto assorbimento intestinale di Ca^{2+} , l'inibizione della formazione di osso, dovuta agli effetti soppressivi sugli osteoblasti, e la stimolazione del riassorbimento per azione sugli osteoclasti. Inoltre, l'inibizione dell'assorbimento intestinale di Ca^{2+} da parte dei glucocorticoidi può portare ad aumento secondario dell'ormone paratiroideo, con conseguente ulteriore aumento del riassorbimento osseo. Mentre per l'uso sistemico di questi farmaci tale reazione avversa è stata ampiamente dimostrata, relativamente ai CSI, e con particolare riferimento alla popolazione pediatrica, alcuni aspetti meritano ulteriori approfondimenti [Woodcock et al. 1998]. L'effetto dei farmaci sulla densità minerale ossea è comunemente valutato con metodi biochimici che studiano il metabolismo del calcio e l'attività enzimatica coinvolta nel turnover dell'osso, oppure mediante la densitometria ossea. Attualmente non ci sono evidenze che dimostrino una relazione tra l'uso prolungato di CSI e l'incidenza di osteoporosi

anticipata e/o di fratture. Alcuni studi hanno dimostrato un'alterazione dei marker biochimici del turnover dell'osso e del collagene in bambini asmatici trattati con CSI per lungo tempo, tuttavia l'importanza clinica di questo aspetto non è ancora chiara [Passalacqua et al. 2000].

3.4 Altri potenziali eventi avversi correlati all'uso di steroidi inalatori

I CSI sembrano aumentare, seppure in modo lieve, il rischio di sviluppare il diabete e la sua progressione, soprattutto se somministrati ad alte dosi [Suissa et al. 2010]. Nonostante tale effetto non sia stato ancora valutato specificamente in età pediatrica, è necessario effettuare un monitoraggio della glicemia in bambini affetti da diabete e in trattamento con CSI [Hossny et al. 2016].

Altre complicazioni associate al trattamento con corticosteroidi inalatori potrebbero insorgere a livello oculare. In particolare, sebbene in misura minore rispetto alla terapia per via orale, i CSI potrebbero provocare l'insorgenza di cataratta, probabilmente mediante la formazione non enzimatica di legami covalenti con i residui di lisina delle proteine e conseguente opacizzazione del cristallino. Tuttavia, l'insorgenza di tale evento avverso sembra essere minimo nei pazienti pediatrici. Ulteriori evidenze suggeriscono, inoltre, che tali farmaci possano peggiorare il glaucoma primario ad angolo aperto [Nootheti et al. 2006].

Per quanto riguarda l'eventuale effetto immunosoppressivo associato alle terapie steroidee, il trattamento anche a lungo termine con CSI non ha dimostrato una correlazione ad un maggiore rischio di malattie virali gravi o di tubercolosi. L'utilizzo

di questi farmaci non è incluso tra le controindicazioni all'impiego di vaccini con virus vivi attenuati (sempre che si rimanga nell'ambito dei dosaggi abituali). Tuttavia, sono stati segnalati casi di varicella con andamento particolarmente grave e protratto in bambini che utilizzavano steroidi inalatori anche a dosaggi non elevati o soltanto per via topica nasale. Nonostante tale ipotesi non sia stata confermata, si consiglia in via precauzionale di sospendere il trattamento nel bambino con alto rischio di contagio e utilizzare acyclovir nel bambino in trattamento tra il 9° e l'11° giorno dopo il contatto, o con varicella conclamata entro 24 ore dall'eruzione [Welch et al. 1994].

Raramente sono stati riportati durante il trattamento con steroidi inalatori eventi avversi psicologici o comportamentali, tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, aggressività e depressione [de Vries TW et al. 2006].

Infine, a causa dell'inibizione della sintesi del collagene I e III e del Keratinocyte Growth Factor (KGF), gli steroidi inalatori possono causare, ad alte dosi e per tempi prolungati, atrofia cutanea con fragilità tissutale e assottigliamento del tessuto sottocutaneo [Pandya et al. 2014].

In conclusione, gli effetti secondari dei CSI sono modesti, se non inesistenti, alle dosi e per i tempi sufficienti nella gran parte dei bambini asmatici. Ciononostante, va sempre considerato che, pur se minimo, un piccolo effetto sistemico esiste ed è dose-dipendente. Pertanto, deve essere attuato ogni accorgimento per portare le dosi e i tempi del trattamento al minimo necessario e per ridurre l'assorbimento sistemico.

4. Note di Farmacovigilanza

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi al fine di delineare al meglio il profilo rischio/beneficio dei CSI che rappresentano, ad oggi, il trattamento di prima scelta nel controllo a lungo termine dell'asma bronchiale. Tuttavia, risultano ancora scarsi gli studi condotti specificamente in popolazioni fragili, quali quella pediatrica. Infatti, uno studio pubblicato nel 2011 e condotto in pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni ha messo in evidenza che budesonide e beclometasone sono associati a un'alta percentuale di prescrizioni off-label in questa fascia di popolazione [Sen et al. 2011].

La necessità di ottenere informazioni sul farmaco dopo l'immissione in commercio, soprattutto per quel che riguarda il profilo di sicurezza, nasce da diverse problematiche. Nello specifico, la breve durata delle sperimentazioni cliniche, il numero ridotto di pazienti, l'indicazione ristretta e la popolazione selezionata costituiscono le principali limitazioni degli studi clinici.

In tale contesto, la farmacovigilanza rappresenta un valido strumento al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo di farmaci nella popolazione pediatrica e di analizzare dettagliatamente il relativo profilo rischio/beneficio, talvolta ancora poco noto.

La farmacovigilanza (o sorveglianza post marketing) è l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci favorendo l'adozione delle misure opportune e, in tal modo, assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autoriz-

zate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione. La sorveglianza post marketing dei farmaci in Italia è coordinata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e viene svolta in collaborazione con gli altri Stati europei. È regolata da norme e procedure che coinvolgono soggetti con ruoli ben definiti, quali gli operatori sanitari, i cittadini, le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Farmaceutiche e le Regioni. Per raggiungere questi obiettivi, la farmacovigilanza si avvale di diversi strumenti, tra cui la segnalazione spontanea, gli studi epidemiologici e, infine, gli studi sperimentali. In particolare, la forma più comune di segnalazione di eventi avversi è quella che viene fatta spontaneamente dai singoli medici caso per caso, ma esistono anche forme di monitoraggio programmato per casi selezionati. Attraverso i sistemi di segnalazione spontanea, non ancora sufficientemente diffusi in ambito pediatrico (*under-reporting*), è possibile effettuare un monitoraggio continuo e sistematico del profilo di sicurezza dei farmaci dopo la loro immissione in commercio. La segnalazione di una sospetta reazione avversa può essere effettuata attraverso la compilazione di una scheda di segnalazione (figura 2) che deve essere inviata al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della struttura sanitaria di competenza. Quest'ultimo provvede all'inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), trasmettendo al segnalatore copia della segnalazione completa di codice numerico.

Vi è, inoltre, la possibilità di fare una segnalazione direttamente online tramite l'applicativo VigiFarmaco

(indirizzo www.vigifarmaco.it).

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva dal 2001, garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle schede di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADRs) compilate da operatori sanitari e cittadini e dall'altro la pronta diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge AIFA, le Regioni, Aziende Sanitarie Locali, Ospedali, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e Aziende farmaceutiche. In aggiunta, dal 2006 le attività di Farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento della RNF all'Eudra-vigilance, database Europeo coordinato dall'EMA, che raccoglie tutte le segnalazioni di sospetta ADR provenienti da ogni singolo Stato membro.

L'AIFA, nello svolgimento delle attività di sorveglianza dei medicinali, si avvale dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV). I CRFV sono stati inseriti nel Sistema Italiano di sorveglianza passiva con decreto legislativo 95 del 2003, ma sono diventati operativi all'interno della RNF nel corso del 2006. Gli obiettivi dei CRFV includono: promozione dell'attività di Farmacovigilanza su tutto il territorio regionale e in tutte le categorie professionali della sanità (medici, pediatri, infermieri, farmacisti, cittadini, etc.). Inoltre, attraverso la conduzione di programmi di formazione e informazione nel campo della Farmacovigilanza, Farmacoepidemiologia e Farmacoutilizzazione, i CRFV promuovono l'appropriatezza prescrittiva.

Allo scopo di garantire la salute pubblica, riducendo l'impatto delle ADRs e ottimizzando l'uso dei

 SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili) 					
1. INIZIALI PAZIENTE <i>Nome - Cognome</i>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M ☐ F ☐	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA ☐ 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre	☐ sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO ☐ SI ☐ NO
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: ☐ INTERAZIONE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐ ABUSO ☐ MISUSO ☐ OFF LABEL ☐ OVERDOSE ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE ☐ DECESSO ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO ☐ ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE ☐ NON GRAVE		
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):				10. ESITO DATA: ☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR ☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI ☐ MIGLIORAMENTO ☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA ☐ DECESSO ☐ dovuto alla reazione avversa ☐ il farmaco può avere contribuito ☐ non dovuto al farmaco ☐ causa sconosciuta ☐ NON DISPONIBILE	
11. AZIONI INTRAPRESE (specificare): <i>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</i>					
INFORMAZIONI SUI FARMACI					
12. FARMACO/I SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici					
A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? ☐ SI ☐ NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SI ☐ NO			
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? ☐ SI ☐ NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SI ☐ NO			
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? ☐ SI ☐ NO			
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SI ☐ NO			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione					

Prego, girare il foglio →

Figura 2. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa. (<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>)

farmaci, in data 31 dicembre 2010 sono stati pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale UE la Direttiva n. 2010/84 e il Regolamento n. 1235/2010, testi europei che riformano in profondità le norme sulla farmacovigilanza. Tali testi sono stati recepiti in Italia con Decreto ministeriale del 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23 giugno 2015). La nuova legislazione si prefigge di cambiare significativamente la farmacovigilanza, introducendo regole volte a rafforzare la possibilità di identificazione del segnale e rendere più veloce l'iter delle procedure europee per far fronte ai problemi di sicurezza dei medicinali. Con l'entrata in vigore del nuovo Regolamento, è cambiata la definizione di "reazione avversa", intesa oggi come "effetto nocivo e non vo-

luto conseguente all'uso di un medicinale". Pertanto, sono incluse in tale definizione non solo le reazioni avverse derivanti dall'uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC, ma anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso o uso improprio, uso off label, sovradosaggio, nonché le reazioni avverse associate ad esposizione al medicinale per motivi professionali. Di notevole importanza è l'introduzione del concetto di sistema di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP). Il RMP rappresenta una nuova procedura nell'ambito della "Strategia europea di gestione del rischio", costituita da un insieme di misure di farmacovigilanza volte ad ottimizzare la gestione dei problemi di sicurezza dei farmaci nella fase

immediatamente successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio, in aggiunta ai dati raccolti con le segnalazioni spontanee per l'identificazione dei segnali. Considerato che ad oggi le informazioni circa l'uso corretto dei farmaci in età pediatrica risultano ancora carenti, soprattutto per quel che concerne il profilo di tollerabilità, sarebbe auspicabile un'implementazione delle attività di vigilanza post-marketing, al fine di ridurre i rischi associati all'utilizzo di farmaci in età pediatrica. Vista la lunga durata prevedibile per le terapie con steroidi inalatori, di molto superiore al tempo di osservazione degli studi disponibili, è importante effettuare per ogni paziente una accurata analisi rischio/beneficio [Leone et al. 2003].

Bibliografia

- Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(1 Pt 2), e199-205.
- Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with inhaled budesonide on adult eight in children with asthma. *New Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069.
- Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Mar;33(3):208-20. Review).
- Capristo C., Rossi G. L'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato HFA. *Suppl. Recenti Prog Med* 2017; 108: S1-S11.
- Choi IS, Sim DW, Kim SH, Wui JW. Adrenal insufficiency associated with long-term use of inhaled steroid in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jan;118(1):66-72.
- de Benedictis FM, Teper A, Green RJ. et al. Effects of two inhaled corticosteroids on growth: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1248-1254.
- De Leonibus C, Attanasi M, Roze Z, Martin B, Marcovecchio ML, Di Pillo S, Chiarelli F, Mohn A. Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug;27(5):499-506.
- de Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 May;62(5):343-6. Epub 2006 Apr 1. PubMed PMID: 16583230.
- Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, Huiart L; Réseau de Recherche Clinique en Pneumologie Pédiatrique. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy*. 2001 Oct;56(10):944-8.
- Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):487-96. and growth. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):487-96.
- Hatziagorou E, Kouroukli E, Avramidou V, Papanianni M, Papanikolaou D, Terzi D, Karailidou M, Kirvassilis F, Panagiotakos D, Tsanakas J. A "real-life" study on height in prepubertal asthmatic children receiving inhaled steroids. *J Asthma*. 2018 Apr;55(4):437-442.
- Hosny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016 Aug 12;9:26.
- Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, Jacobson-Dickman E. Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Feb;170(2):163-70.
- Leone FT, Fish JE, Szefer SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2329-40. Review.
- Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133428.
- Martin RJ, Szefer SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushey HA, Cherniack RM, Craig TJ, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Peters SP, Sorkness CA. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 15;165(10):1377-83.
- Nootheti S, Bielory L. Risk of cataracts and glaucoma with inhaled steroid use in children. *Compr Ophthalmol Update*. 2006 Jan-Feb;7(1):31-9. Review.
- Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014 Dec 31; 8:59-65.
- Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55 16-33.
- Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 17;7.
- Rao Bondugulapati LN, Rees DA. Inhaled corticosteroids and HPA axis suppression: how im-

- portant is it and how should it be managed? Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Aug;85(2):165-9.
- Roland NJ1, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest. 2004 Jul;126(1):213-9.
 - Sannarangappa V, Jalleh R. Inhaled Corticosteroids and Secondary Adrenal Insufficiency. The Open Respiratory Medicine Journal. 2014; 8:93-100.
 - Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, Giaquinto C, 't Jong GW, Picelli G, Baraldi E, Nicolosi A, Ceci A, Wong IC, Sturkenboom MC; TEDDY European Network of Excellence. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. Eur J Pediatr. 2011 Jan;170(1):81-92.
 - Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2.
 - Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med. 2010 Nov;123(11):1001-6.
 - The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Engl J Med 2000; 343, 1054-1060.
 - Welch MJ. Inhaled steroids and severe viral infections. J Asthma. 1994;31(1):43-50.
 - Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. Respir Care. 2018 Jun;63(6):655-670.
 - Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(4):356-63..
 - Wolfram PM, Allen DB. Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth, Bone Metabolism, and Adrenal Function. Adv Pediatr. 2017;64(1):331-345.
 - Woods CP, Argese N, Chapman M, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. Eur J Endocrinol 2015, 173: 633-42.
 - Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, Giaquinto C, 't Jong GW, Picelli G, Baraldi E, Nicolosi A, Ceci A, Wong IC, Sturkenboom MC; TEDDY European Network of Excellence. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. Eur J Pediatr. 2011;170(1):81-92.
 - Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2014;7.

CONCLUSIONE E MESSAGGI CHIAVE

Questo Documento va letto con l'aspettativa –peraltro ben esplicitata nel titolo- di trovarvi risposte EBM solo ed esclusivamente riguardo all'impiego dei CSI in diverse situazioni cliniche: quando si possono, quando si devono o non si devono usare, quando sono di prima scelta o sono una alternativa opzionale.

Il tutto inserito in un quadro generale sulla farmacologia e la farmacocinetica degli steroidi, sui loro effetti collaterali e sulla *vexata quaestio* della potenza/biodisponibilità delle diverse molecole. A queste parti "narrative" non si è potuto/voluto rinunciare non solo perché sono uno spunto di approfondimento ma anche perché spiegano il razionale che può sottendere la scelta di quella specifica molecola/preparato. Altre parti narrative delineano sinteticamente il contesto clinico, le malattie -wheezing, asma bronchiale, rinite persistente allergica e non allergica, rinosinusite acuta e cronica, ipertrofia adenoidea, laringite e laringospasmo- che il Pediatra affronta quotidianamente e in cui deve **estemporaneamente** decidere se è corretto utilizzare **ANCHE** -o **SOLO**- i CSI.

Da Pediatra esperto, conoscerà le linee guida relative e saprà impostare in modo coerente tutte le pratiche di assistenza ottimale; da Pediatra generalista o esperto in altri ambiti, potrà trovarsi in un dubbio decisionale difficile da districare in pochi minuti.

E proprio a questo fine, va ribadito che le raccomandazioni del documento si limitano volutamente a chiarire questo unico aspetto e non affrontano la gestione globale delle singole malattie. I quesiti

per la valutazione EBM riguardano esclusivamente i CSI e nessun altro farmaco; tutte le eventuali comparazioni rispetto ad altri trattamenti vengono prese in considerazione solo nella misura in cui l'analisi della letteratura le ha fatte emergere: se non compaiono altri farmaci alternativi è perché non esistono esperienze citate in letteratura.

E veniamo al contenuto, alle domande e alle risposte sulla base dei dati EBM e, se non disponibili, sulla base del parere degli esperti.

Difficile riassumere in messaggi chiave le indicazioni di questo documento che già sono sintetizzate in brevi asserzioni difficilmente equivocabili e costituiscono già di fatto veri e propri messaggi chiave. Semmai merita di essere commentata la loro interpretazione da parte del panel multidisciplinare di estensori, espressa come "forza" delle raccomandazioni.

I criteri con cui è stata attribuita la forza di una raccomandazione sono esplicitati nella parte metodologica del documento. Tuttavia -da Clinici- spesso la leggiamo la forza di una raccomandazione di gran fretta o non la leggiamo affatto. È opportuno, invece, ricordare che la raccomandazione è sempre contingente (può esserlo oggi, ma è passibile di rettifica domani) e non è mai una verità assoluta. Quando lo è, non ha bisogno di dati EBM: è una ovvietà (vale qui l'esempio del paracadute: non esistono studi che provino la necessità di lanciarsi dall'aereo con il paracadute per sopravvivere...).

Nel documento sono espresse raccomandazioni positive o negative (uso/non uso di CSI) forti o deboli: il giudizio sulla "forza" esprime la va-

lutazione integrata non solo della qualità degli studi, ma anche della qualità dei dati, degli effetti collaterali, dei costi e delle preferenze, integrati dalla opinione ed esperienza degli addetti ai lavori (Esperti). Per questi motivi, estrapolare dalle raccomandazioni ancor più semplici messaggi chiave potrebbe essere addirittura fuorviante.

Si possono semmai riassumere alcune note importanti sugli effetti collaterali.

I CSI non sono gravati da pesanti effetti collaterali:

1. quelli locali sono i più frequenti: sensazione di gola secca, disfonia e candidosi orofaringea
2. l'azione inibitoria sull'asse ipotalamo-ipofisario è marginale ai dosaggi standard e i rari casi di insufficienza corticosurrenale acuta scatenata da episodi infettivi si riferiscono a pazienti che assumevano dosi di CSI di fatto non previsti nei nostri schemi terapeutici
3. benché la crescita a breve termine possa essere influenzata da alcuni CSI, la riduzione della statura finale si può considerare evento raro che interessa soltanto i bambini trattati continuativamente a dosi elevate per anni
4. l'uso anche prolungato di CSI non sembra aumentare l'incidenza di osteoporosi anticipata e/o di fratture
5. i CSI potrebbero provocare l'insorgenza di cataratta, ma in età pediatrica l'evento è estremamente raro
6. il trattamento, anche a lungo termine, con CSI non ha dimostrato un effetto immunosoppressivo

cl clinicamente rilevante e non rappresenta una controindicazione alle vaccinazioni anche con vaccini a virus vivi attenuati. Sono stati segnalati sporadici casi di varicella grave e protratta in bambini che utilizzavano CSI o per via topica nasale, ma non è stata dimostrata una chiara cor-

relazione causa-effetto.

Da un punto di vista pratico quindi, nel seguire un bambino in terapia con CSI, il Pediatra dovrà

1. raccomandare lo sciacquo della bocca (meglio ancora lavare i denti) dopo ogni applicazione di CSI
2. monitorare la crescita staturale
3. in caso di alto dosaggio prolun-

gato, controllare la glicemia e prevedere controllo oculistico in soggetti rispettivamente con diabete e/o patologie oculari preesistenti

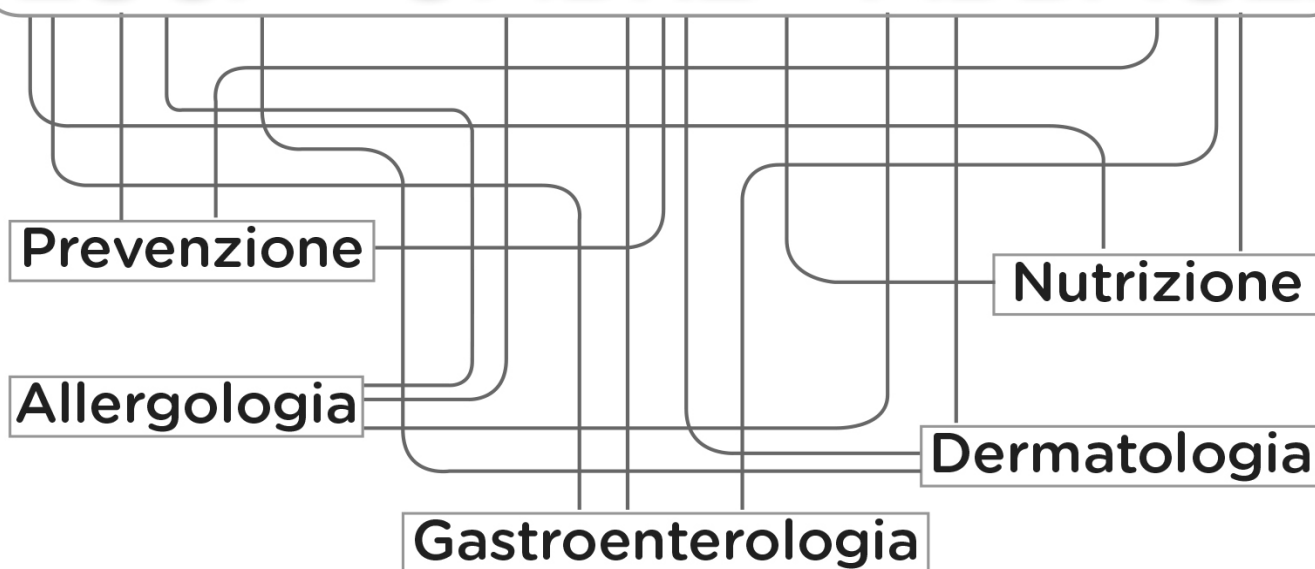
4. eseguire tutte le vaccinazioni da calendario. In caso di epidemia di varicella, utilizzare acyclovir in via profilattica o in terapia entro 24 ore dall'eruzione.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI



1/3 MAGGIO 2020
Hotel Royal Continental, Napoli

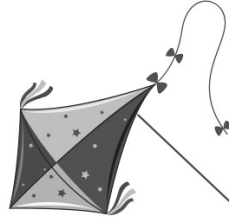
XXXII Congresso Nazionale

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale



Bambini dal mondo, bambini del mondo: le nuove sfide

17 - 20 Settembre 2020
Hotel Golden Tulip Plaza Caserta



NOTE

[illegible]