

I GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA

Il trattamento dell'asma bronchiale infantile

GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

INHALED GLUCOCORTICOIDS

(M&B 6, 367-373, 1998)

Key words

Asthma, Inhaled glucocorticoids

Summary

In spite of the progress of scientific knowledge, asthma remains an intractable disease. The target of the therapeutic strategy is therefore the greatest possible improvement of the patient's quality of life.

Inhaled glucocorticoids (IGCS) are at present the best therapeutic tool in chronic asthma. They have a strong local activity with minimal systemic effects. Atopic patients with persistent airflow obstruction should receive IGCS irrespective of age. IGCS should be used as first therapeutic step to reduce bronchial hyperreactivity while other drugs such as sodium cromoglycate should be used only to maintain clinical remission. The choice of the best device to administer IGCS (inhaler, spray, turbuhaler, nebulizer) depends on the age and the needs of the child. The daily dose should not exceed 10-15 mg (beclometasone equivalent) and, as a rule, the minimum effective dose should be used. A single cumulative dose at 5 p.m. is as effective as two or three divided doses. Side effects are negligible when these indications are followed. At present, there is not clear evidence for IGCS in the treatment of acute asthma attacks.

È ormai esperienza consolidata che i glucocorticoidi rappresentino il trattamento più efficace della sindrome asmatica di adulti e bambini. L'avvento dagli anni '70 dei glucocorticoidi per uso inalatorio (GCSI), molecole nate dalle modificazioni chimiche dei composti usati nella terapia dermatologica, con attività antinfiammatoria topica estremamente elevata (centinaia di volte quella del prednisolone: vedi *Tabella I*) ma con scarsi effetti collaterali sistemici (in virtù della rapidissima metabolizzazione epatica), ha modificato radicalmente le moderne linee guida del trattamento dell'asma bronchiale. Per avere una più precisa idea delle caratteristiche di questi composti basti pensare che il rapporto budesonide/prednisone nel migliorare i sintomi asmatici è di circa 40 a 1 (1 mg di budesonide determina i vantaggi clinici ottenibili con 40 mg di prednisone), mentre sull'inibizione dell'escrezione urinaria del cortisolo (parametro più

sensibile dell'attività sistemica dei corticosteroidi esogeni) il rapporto è appena di 5 a 1 (e cioè 1 mg di budesonide determina effetti secondari come soli 5 mg di prednisone). In questo lavoro affronterò quelli che sono gli aspetti più attuali e controversi nell'utilizzo clinico di questi farmaci in età pediatrica.

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO?

Si è fatto un gran parlare dell'importanza del trattamento precoce con questi farmaci nell'ipotesi, da alcuni suggerita e dimostrata sia nell'adulto¹ che nel bambino², che il trattamento con GCSI riesca a impedire l'evoluzione ostruttiva della funzionalità respiratoria. Ma non dobbiamo dimenticare che allo stato attuale l'asma non è curabile, e che quindi il trattamento non può che essere finalizzato al controllo della sintomatologia e non alla risoluzione della malattia.

CARATTERISTICHE DEI GLUCOCORTICOIDI PER USO INALATORIO

Farmaco	Potenza topica (impallidimento cutaneo)	Affinità recettoriale	Efficacia clinica relativa
Beclometasone dipropionato	600	13.5 ore	1
Budesonide	980	9.4 ore	1
Flunisolide	330	3.5 ore	0.5
Fluticasone propionato	1200	10.5 ore	2
Triamcinolone acetone ¹	330	3.9 ore	0.5

N.B.: I valori della potenza sono rapportati al desametasone, che ha un valore di 1 nel test di impallidimento cutaneo (test di Mac Kenzie).

¹ Non in commercio in Italia.

Tabella I

Inoltre non c'è alcuna evidenza che il trattamento con i GCSi modifichi realmente la storia naturale dell'asma bronchiale infantile.

Anzi, gli studi longitudinali a disposizione, che hanno seguito fino all'età adulta questi bambini, mostrano che non vi è alcuna differenza tra soggetti che hanno o che non hanno utilizzato i GCSi, e che comunque per entrambi vi sono scarsissime probabilità di presentare difetti respiratori ostruttivi^{3,4}.

Appare così fortemente condivisibile l'obiettivo fondamentale del trattamento del bambino asmatico che, come ben sottolineato nell'ultimo "Consensus Statement" pediatrico internazionale⁵, deve essere "semplicemente" quello di ottenere il "maximum improvement in life style", con il minimo degli effetti secondari della terapia.

E, se dobbiamo misurare il nostro intervento sui bisogni, sul benessere del bambino (e della famiglia) e non sull'impossibile ipotesi "di curare l'asma", non dovremmo avere difficoltà, o diversità di opinione, nell'identificare il momento di iniziare (e di sospendere) il trattamento con GCSi (Tabella II). A questo proposito mi preme sottolineare come sia molto più importante valorizzare le condizioni cliniche nel periodo intercritico che quantizzare semplicemente il numero e l'intensità degli accessi. «Come sta il bambino quando sta bene?», è la domanda più importante da fare. «Indipendentemente dalle condizioni del tempo è libero di giocare, saltare, sudare, anche all'aperto?», «Non presenta sonno disturbato da tosse notturna?», e così via. Migliorare la qualità della vita vuol dire mirare a far vivere il bambino asmatico senza alcuna limitazione, libero per esempio di "non nuotare" (è ora di finirlo di far nuotare gli asmatici) ma di giocare a pallone come tutti gli altri.

I GCSi VANNO INIZIATI DA SUBITO O DOPO UN TENTATIVO CON IL DSCG?

Persiste una incallita convinzione che nel bambino, contrariamente a quanto accade nell'adulto, il primo farmaco da utilizzare sia il disodiocromoglicato (DSCG), per la sua indiscussa mancanza di effetti collaterali, e che i GCSi siano da iniziare solo dopo almeno sei settimane di mancata efficacia del primo⁵. Per fortuna questa irragionevole posizione è sempre più contrastata, e sta lentamente perdendo consensi^{5,6}.

Anche la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili ha recentemente preso una posizione ufficiale contraria all'uso in prima battuta del DSCG⁷, proprio perché, al di là dell'alto numero di insuccessi, non permette quasi mai di assicurare un controllo completo e il più rapido possibile della sintomatologia asmatica e della reattività bronchiale⁸, mentre questo dovrebbe essere l'obiettivo fondamentale del trattamento. E, per contro, non vi è nessuna evidenza che i GCSi alle dosi basse (e sufficienti alla stragrande maggioranza dei bambini) comportino effetti collaterali. Il DSCG o il nedocromile sodico possono eventualmente essere presi in considerazione come farmaci di mantenimento, una volta ottenuta la remissione clinica⁹.

A QUALE ETÀ SI PUÒ INIZIARE IL TRATTAMENTO?

La risposta è molto più difficile di quanto si creda. La gran parte dei bambini che "fischiano" in rapporto alle comuni infezioni respiratorie non svilupperanno asma nell'età successiva¹⁰. Il meccanismo fisiopatologico interessato nelle prime età della vita non è ben defini-

to, ma certamente non può essere data per scontata l'esistenza di un'inflammatione bronchiale a eosinofili (che rappresenta invece l'elemento fondamentale dell'asma e sul quale si basa il trattamento con i GCSi). Esperienze della letteratura con l'utilizzo dei GCSi nell'età delle bronchiti asmatiformi hanno prodotto risultati contrastanti^{11,12,13}. La spiegazione, che concorda bene con la mia personale esperienza, è che il trattamento con GCSi è attivo nei casi con sintomi respiratori persistenti, mentre risulta inefficace quando il problema è limitato alle sole fasi acute delle "bronchiti asmatiformi".

Ma, se consideriamo che i bambini con bronchiti asmatiche ricorrenti e costituzione atopica sono quelli che più comunemente lamentano sintomi intercritici (tosse notturna, tosse e fischio per ogni "sudata" ecc.), allora i "conti tornano". In altre parole, la terapia con GCSi risulterà efficace in quei casi con inflammatione "allergica" (e conseguente eccessiva reattività bronchiale), che sono in primo luogo (anche se non obbligatoriamente) i soggetti atopici. Tutto questo non fa che confermare le indicazioni al trattamento con GCSi sopra riportate, e rinforzare il concetto che la terapia antinfiammatoria di fondo va fatta, a qualsiasi età, in rapporto ai disturbi intercritici e non alla sola accessibilità.

QUALE SISTEMA DI EROGAZIONE SCEGLIERE: L'APPARECCHIO DI AEROSOL, LO SPRAY PREDOSATO, IL TURBOHALER?

Si trovano in letteratura dimostrazioni convincenti della possibilità di ottenere un'efficace terapia aerosolica anche nel primo anno di vita con l'utilizzo degli spray muniti di "spaziatori" e maschera facciale. Nella mia esperienza i risultati più sicuri e convincenti si ottengono però con l'uso del nebulizzatore jet, almeno fino ai 4-5 anni di età, a patto però di praticarlo con apparecchi con caratteristiche tecniche che garantiscano una efficace nebulizzazione (goccioline di diametro inferiore ai 5 micron, flusso di erogazione non inferiore a 6-8 l/min.); in mancanza di un valido strumento l'uso degli spray è sempre preferibile.

Con i GCSi spray, indipendentemente dalla capacità o meno del soggetto a inalare correttamente, deve essere utilizzato uno "spaziatore" (distanziatore) provvisto di valvola. In questo modo, infatti, viene evitato l'impatto dello spray con il

TERAPIA CON CORTISONICI INALATORI DI FONDO: QUANDO INIZIARE

- Se il bambino ha bisogno di ricorrere al beta₂-agonista per più di 2-3 giorni alla settimana e per più di 2-3 settimane di seguito
- Se presenta sintomi intercritici da eccessiva reattività bronchiale quali: asma o tosse dopo corse o sforzi fisici; asma o tosse da irritanti minori: per risate forti; se "suda"; nelle giornate nebbiose; in ambienti fumosi; con odori pungenti
- Se è disturbato da tosse notturna persistente per più di 10-15 gg
- Se persistono anche in benessere alterazioni ostruttive spirometriche
- Se ha appena presentato un accesso asmatico grave

N.B.: 1. Il più delle volte i segni e sintomi indicativi della eccessiva flogosi/reattività non sono isolati.
2. Nel bambino dell'età prescolare sono più comuni i disturbi nel sonno e "quando suda"; nel più grande il celso l'asma da sforzo e/o il facile ricorso al beta₂-agonista spray (la bomboletta sempre in tasca).

Tabella II

faringe (dove si ferma circa l'80% della dose erogata) e conseguentemente viene ridotta di molto la dose di farmaco inutilmente ingerita¹⁴. I distanziatori garantiscono inoltre una più efficace inalazione (la quota che arriva al polmone passa dal 7-14% al 15-25%) e sono più improbabili gli errori di tecnica (Figura 1).

La casa farmaceutica Chiesi ha brevettato un "distanziatore" (Jet) che costringe le particelle dello spray a girare circolarmente nel dispositivo, impedendone l'impatto con le pareti. In questo modo viene limitata, analogamente a quanto accade con i distanziatori a valvola, la quota che impatta sull'orofaringe, e viene garantita un'ottima deposizione polmonare del farmaco (migliore di quella raggiungibile con gli "spaziatori" più voluminosi). Purtroppo la letteratura relativa a questo dispositivo è ancora molto limitata¹⁵ e non è possibile un giudizio definitivo.

Il dispositivo per l'inalazione della budesonide in polvere (Turbohaler) richiede una forza inalatoria non facile da ottenere prima dei 5 anni di età, ma quando utilizzato correttamente permette, a parità di dose unitaria erogata, una


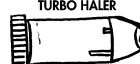
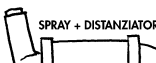


	QUOTA DEGLUTITA %	QUOTA INALATA %
	80	7-14
	60	30
	<5	15-25
	10	30
	5	10-15

Figura 1. Percentuale del farmaco erogato che arriva al polmone (quota terapeutica) e rispettivamente impatta con l'orofaringe (quota inutile e dannosa) con i diversi sistemi di erogazione.

deposizione polmonare di quantità elevate di farmaco (fino al 30%)¹⁶. Con questo sistema la quota che impatta sul faringe è però elevata (60%) e richiede obbligatoriamente uno sciacquo orofaringeo (il "gargarismo" con acqua semplice) per rimuovere questa parte inutile e potenzialmente dannosa del farmaco.

In conclusione, ogni sistema di erogazione ha vantaggi e svantaggi e va consigliato in rapporto alle esigenze e alle capacità (età) di ogni bambino. Fondamentale è assicurarsi, dopo aver fornito accurate istruzioni (far provare e riprovare il bambino in ambulatorio) che l'inalazione sia fatta perfettamente: diversi sistemi e modalità di erogazione possono risultare molto più importanti dei rispettivi CGSi nel condizionare l'efficacia della terapia.

QUALI DOSAGGI UTILIZZARE?

Anche in questo capitolo ci sono opinioni discordi: alcuni preferiscono iniziare con dosaggi più elevati, per ridurre poi progressivamente la dose alla "minima efficace" man mano che si ottiene il controllo della sintomatologia; altri ritengono più giusto procedere con incrementi successivi⁵. Personalmente preferisco la prima soluzione, e mi associo a quanti considerano opportuno, nei casi più gravi, associare anche un breve ciclo iniziale (3-5 gg) con corticosteroidi orali, in modo da ottenere un più rapido ripristino della massima funzionalità respiratoria.

Nel bambino i GCSi sono generalmente efficaci anche a dosaggi molto bassi, 10-15 mg di beclometasone/die (o dosi equivalenti degli altri steroidi inalatori: vedi Tabella 1). Dosi più elevate sono a volte necessarie per ottenere un miglior controllo della reattività bronchiale (asma da sforzo)¹⁷, ma è fondamentale ricordare che al di sopra dei dosaggi medi raccomandati i vantaggi clinici si fanno sempre più sottili, mentre aumentano verticalmente gli effetti negativi (Figura 2). È di fondamentale importanza, quindi, il principio che, appena ottenuta la remissione clinica, la dose va individualizzata al singolo paziente e portata appena possibile alla "dose minima efficace".

La dose massima non soppressiva dell'asse ipotalamo-ipofisario è stimata approssimativamente attorno agli 800 mg/1.73 m²/die, che corrispondono all'incirca ai 20 mg/kg/die.

Con l'uso dei diversi GCSi va consi-

derata sia l'equivalenza della dose (vedi oltre) che il sistema di erogazione adottato: nel bambino l'inalazione con turbobaler consentirebbe, in virtù della maggior quota di farmaco che raggiunge il polmone, una riduzione (dimezzamento) della dose rispetto allo spray più distanziatore¹⁸; nell'adulto, al contrario, i due sistemi di erogazione si sono dimostrati equivalenti¹⁹.

La dose unitaria erogata condiziona la quota inalata: 5 puffs da 50 mg portano una dose maggiore di farmaco al polmone che una singola dose da 250 mg. Ma, se a ogni puff non viene agitata nuovamente la bomboletta (quasi la regola quando il paziente utilizza il distanziatore), la dose finale sarà anche in questo caso ridotta.

Utilizzando un apparecchio di aerosolterapia pneumatico di sicura efficacia la quota di farmaco che raggiunge le vie aeree è pressappoco la stessa che con lo spray: il 10-15% della quota erogata. Bisogna però tener conto, nel segnare la quantità di farmaco da mettere nell'ampolla, che quasi un ml della soluzione non viene nebulizzato (erogato). Nella Figura 3 viene suggerito un facile sistema per misurare la dose da somministrare con l'utilizzo dell'aerosol tradizionale.

Nel caso non vi fosse una pronta risposta alla terapia con GCSi (entro 2 settimane al massimo), prima di prendere in considerazione un aumento della dose, bisogna sempre escludere che il

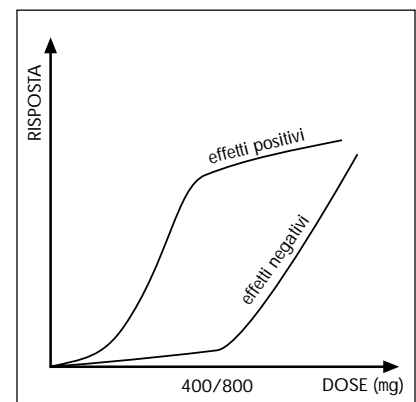


Figura 2. Rappresentazione schematica della curva dose-risposta per gli effetti positivi e negativi dei GCSi: fino alle dosi di 400 µg nel bambino e 800 µg nell'adulto non vi sono effetti secondari di rilievo, ma con l'aumento della dose diventano sempre più sottili i vantaggi clinici mentre aumentano rapidamente gli effetti negativi (da S. Pedersen, P. O'Byrne, 1997, modificata).

bambino non stia seguendo la terapia, o che non la stia effettuando correttamente. La "steroido-fobia" è molto comune, e non è facile convincere i genitori sulla necessità e innocuità di un trattamento che deve durare parecchie settimane o mesi²⁰. Ma forse più spesso della non compliance è la cattiva inalazione dei GCSi che ne condiziona l'efficacia: l'uso degli spray senza l'ausilio dei distanziatori; il turbohaler consigliato in età non idonee (età prescolare); l'utilizzo di nebulizzatori con caratteristiche tecniche insufficienti; cortisonici in sospensione erogati con apparecchi a ultrasuoni o, ancora, nebulizzazioni fatte "mentre il bambino dorme" (con mascherina tenuta a qualche centimetro dalla bocca) oppure, più semplicemente, con bambino che respira a bocca chiusa²¹.

Ma esistono, anche se molto rari, ca-

si di reale non risposta ai GCSi alle dosi medio-basse comunemente utilizzate. In questi casi, prima di aumentare il dosaggio, si può tentare di frazionare maggiormente la dose giornaliera di corticosteroidi (da una o due volte al giorno a quattro volte al giorno²²), almeno fino al raggiungimento della remissione clinica, oppure si può provare ad associare un beta₂-agonista a lunga emivita per via inalatoria o la teofillina (vedi più avanti).

CON QUALE FREQUENZA VANNO SOMMINISTRATI?

Inizialmente, quando i GCSi sono stati introdotti sul mercato, ne veniva raccomandata la somministrazione in quattro dosi giornaliere. Nei casi di asma in fase di forte instabilità il frazionamento della dose in 4 somministrazioni/die permette un migliore controllo della malattia rispetto alla stessa dose in due somministrazioni²².

Ma nei casi di asma non particolarmente severo, come il più delle volte è quello del bambino, si è visto che è possibile ottenere eguali risultati con due, ma anche con una sola somministrazione al giorno; il GCSi deve però essere inalato tra le 15 e le 17.30, non al mattino²³. È evidente che, qualora si utilizzi l'apparecchio di aerosolterapia (e comunque per aumentare l'aderenza al trattamento), diventa fondamentale poter fare la terapia con una sola somministrazione al giorno.

QUALE COMPOSTO SCEGLIERE?

I cortisonici inalatori oggi disponibili in commercio non sono tutti eguali nella loro potenza antinfiammatoria (*Tabella I*), ma il problema ha molta poca importanza dal punto di vista pratico, in quanto è sufficiente una correzione della dose per ottenere uno stesso risultato terapeutico (come accade nel caso dei cortisonici sistemici, dove le compresse di betametasona hanno dosaggio 10 volte inferiore delle compresse di prednisone). Con qualche approssimazione possiamo dire che il fluticasone ha un'attività doppia rispetto al beclometasone, e che questo ha un'attività pari alla budesonide ma doppia del flunisolide^{24,25}.

Gli effetti collaterali negativi sono ovviamente correlati alla potenza della molecola (più potente = più dannosa) ma dipendono anche dalla quota del farmaco che si rende disponibile a livello si-

stemico (biodisponibilità)²⁶.

La quota di farmaco che viene inalata (10% con lo spray senza distanziatore) è tutta assorbita (e non c'è differenza tra le varie molecole in commercio), mentre la quota che impatta sul faringe (fino all'80% della dose erogata dalla bombola spray) viene deglutita e, dopo assorbimento dal tratto gastrointestinale, si rende più o meno disponibile a livello sistemico in rapporto alla maggiore o minore capacità del fegato di metabolizzarla (*Figura 4*).

Il fluticasone è il farmaco a più bassa "biodisponibilità", essendo quasi totalmente metabolizzato al primo passaggio epatico. Ma, se utilizziamo lo spray, munito di un idoneo distanziatore con valvola - come sempre dovrebbe essere fatto, se non altro per evitare i disturbi faringei-laringei di questi preparati - azzeriamo la quota di farmaco ingerita (rimane tutta nel distanziatore) e con questa ogni vantaggio del fluticasone sugli altri composti. Sono questi i motivi per cui la scelta del preparato è del tutto indifferente, o meglio deve essere dettata non dalle pubblicizzate presunte migliori caratteristiche farmacologiche, ma dall'esigenza di adattare a ogni paziente, e a ogni età, il tipo di erogazione più consono, per comodità ma soprattutto per efficacia dell'inalazione²⁷.

Come abbiamo già detto, i dosaggi dei vari preparati vanno regolati in rapporto alla diversa potenza degli stessi, e quindi il fluticasone può essere usato a dose circa dimezzata rispetto al beclometasone (ricordando che, se si usa il nebulizzatore jet, bisogna calcolare la dose abbandonata nell'ampolla).

È UTILE ASSOCIARE I GCSi CON ALTRI FARMACI?

Per la maggior parte dei casi la risposta è negativa, anche perché, se non ci sono vantaggi particolari, ogni aggiunta terapeutica riduce dimostratamente la compliance alla terapia.

L'aggiunta del disodiocromoglicato o del nedocromile sodico ai GCSi ha dimostrato peraltro di migliorare il controllo dell'asma in soggetti con asme gravi cortisono-dipendenti²⁸. Personalmente uso questa associazione quando, nel bambino dell'età prescolare, prescrivo la terapia con l'aerosol (nebulizzatore): dal momento che i GCSi per aerosol disponibili in commercio devono essere comunque sciolti in almeno 2 ml di soluzione fisiologica, utilizzo la fiala del cromone al po-

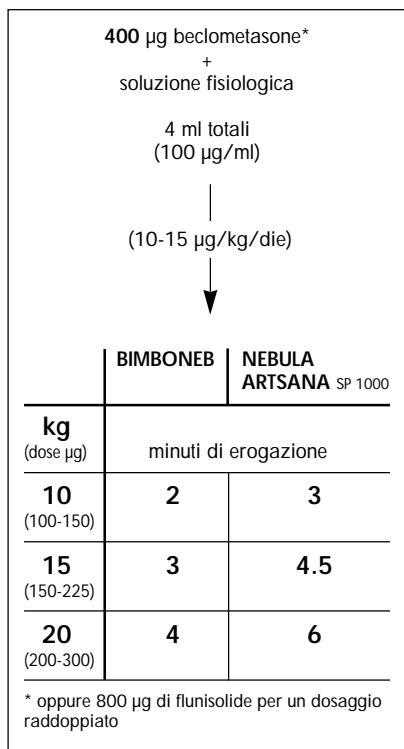


Figura 3. La dose da somministrare con un apparecchio nebulizzatore può essere variata con i tempi di erogazione. Nella figura sono riportate le dosi medie per tre fasce di peso in bambini dell'età prescolare e i tempi di erogazione necessari per somministrarle utilizzando tre diversi apparecchi di aerosol del commercio. È sempre conveniente portare ad almeno 4 ml la quantità di soluzione nell'ampolla per ottenere una costante erogazione: sotto i 2 ml la quantità di nebbia prodotta si riduce rapidamente e l'ultimo ml rimane nell'ampolla.

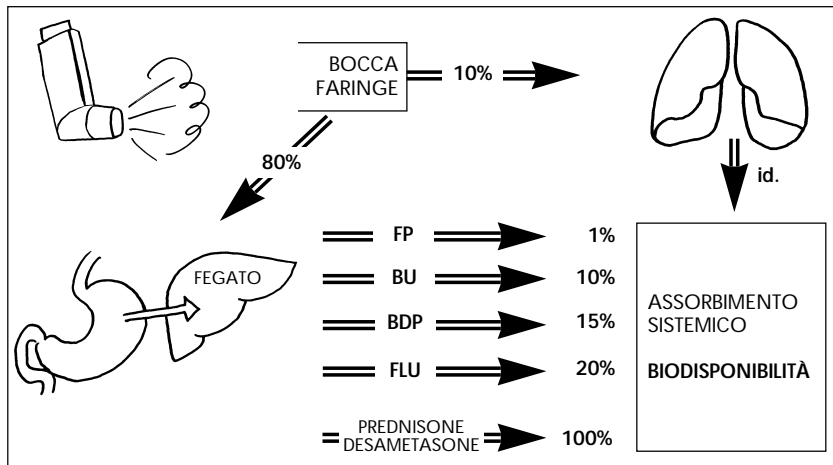


Figura 4. Diversità tra le varie molecole di GCSI nella quota (espressa in % della dose ingerita) che, dopo assorbimento gastrointestinale, supera il filtro epatico (biodisponibilità). L'uso del distanziatore a valvola azzerata la quota ingerita (vedi Figura 1), e con questa le differenze nella biodisponibilità tra i vari composti. FP = fluticasone propionato; BU = budesonide; BDP = beclometasone dipropionato; FLU = flunisolide.

sto di quest'ultima con l'idea, peraltro mai dimostrata ma anche difficile da negare, che possano contribuire alla terapia.

Più collaudata e documentatamente utile è invece l'associazione tra GCSI e i beta₂-agonisti a lunga emivita^{29,30}. Questa associazione, nei casi che continuano a presentare sintomatologia asmatica persistente malgrado il trattamento con GCSI, permette il controllo della malattia senza la necessità di aumentare la dose del cortisonico. Simili risultati sono stati ottenuti con l'associazione tra GCSI e teofillina ritardata³¹. Personalmente, nei pur pochi casi che richiedono questo schema terapeutico per tempi lunghi o lunghissimi, preferisco l'associazione con la teofillina, perché con i beta₂-agonisti c'è sempre il dubbio di creare una tachifilassi recettoriale, mentre la teofillina ha dimostrato di possedere anche una leggera attività antinfiammatoria³².

Ma un altro vantaggio dell'associazione tra GCSI e beta₂-agonisti a lunga emivita è quello di poter ottenere una più pronta remissione della sintomatologia. Quest'ultima indicazione è molto frequente anche in pediatria, in quanto con la terapia steroidea inalatoria i sintomi quali l'asma da sforzo o la tosse notturna impiegano qualche settimana per scomparire. Il beta-agonista a lunga emivita permette invece una immediata risoluzione dei disturbi con grande soddisfazione del bambino, della famiglia e del medico curante. Una volta raggiunto un buon controllo della flogosi/iperreattività bronchiale (in generale dopo 3-4 set-

timane), i beta₂-agonisti possono essere sospesi.

PER QUANTO TEMPO MANTENERE LA TERAPIA?

Su questo aspetto ci sono le maggiori differenze di opinione. Nel cosiddetto progetto GINA (Global Initiative for Asthma; linee guida patrocinate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità³³), che è in fase di definitiva attuazione e che rappresenta in questo momento il più autorevole punto di riferimento sull'argomento, si afferma che una riduzione/sospensione della terapia può essere tentata dopo non meno di tre mesi di controllo della sintomatologia. Esperienze di letteratura avrebbero dimostrato che con il trattamento steroideo inalatorio si ottiene dapprima il controllo della sintomatologia (due settimane), poi la correzione del tracciato spirometrico (un mese) e da ultimo la perdita della labilità bronchiale allo sforzo (due mesi)³⁴. Credo che questi elementi debbano guidare le nostre decisioni, ma devo anche dire che nel bambino, almeno in quel 90% dei bambini con asma lieve o moderato, la durata della terapia può essere molto più breve che nell'adulto. Personalmente considero i due mesi come tempo di trattamento necessario ma sufficiente: questa è anche l'opinione espressa recentemente dalla SIRMI⁷.

Se alla sospensione della terapia steroidea inalatoria si assiste regolarmente a una rapida ripresa della sintomatologia

e si impone quindi la necessità di fare cicli troppo frequenti di GCSI (più di tre all'anno), allora va considerata l'opportunità di una terapia di mantenimento a tempi più lunghi o anche lunghissimi. Ma sono, per fortuna, rari i bambini che hanno questa necessità (meno del 5%). In questi casi, una volta ottenuto un controllo stabile dell'asma, bisogna cercare di ridurre la dose alla minima sufficiente per mantenere la remissione clinica (dose minima efficace) o, in alternativa, può essere tentato il passaggio a un trattamento con i cromoni, anche se la minore efficacia di questi composti e la necessità di più somministrazioni al giorno rendono più difficile la compliance del paziente.

QUALI EFFETTI SECONDARI TEMERE?

Alla dose di 200 mg/die di beclometasone o budesonide non sono mai stati segnalati effetti secondari. Sopra i 400 mg possono essere evidenziati in qualche caso lievissimi effetti sistemici, ma soltanto sopra gli 800 mg diventano più probabili e significativi gli effetti secondari (sulla crescita, sull'asse ipotalamo-ipofisario e sulla densità ossea).

Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli legati all'impatto diretto del farmaco a livello orofaringeo (candidiasi) o laringeo (disfonia). Questi problemi sono molto più rari nel bambino che nell'adulto, probabilmente perché nel bambino è molto più bassa la dose utilizzata, più raramente vengono consigliate le quattro dosi/die e molto più comune è l'uso degli spaziatori a valvola.

Uno degli aspetti più dibattuti riguarda gli effetti dei GCSI sulla crescita^{35,36}. Oggi, sulla base di innumerevoli ricerche, possiamo trarre delle conclusioni rassicuranti e definitive^{37,38}. In primo luogo si può affermare che il problema interessa soltanto i bambini trattati per tempi molto lunghi (anni) con dosi elevate, maggiori di 400 mg di beclometasone/die (opportuno in questi un monitoraggio della curva di crescita). Ma nei bambini con asma grave mal controllato la stessa malattia può comportare un difetto staturale. I rallentamenti nella velocità di crescita osservati nei tempi brevi, anche con dosi basse di GCSI (con la metodica della cnemometria), non influenzano l'altezza³⁹. Il rallentamento nella crescita si esaurisce infatti dopo le prime sei settimane di terapia⁴⁰.

Con il trattamento a lunghissimo termine un altro effetto collaterale molto te-

muta è l'osteoporosi. È un problema molto sentito nella donna adulta e per contro poco studiato nel bambino. I dati a disposizione ci permettono peraltro di trarre conclusioni molto tranquillizzanti. Lo studio più importante, perché riguarda bambini in età prepuberale che hanno ricevuto un trattamento con dosi medio-alte e per tempi lunghi (da 3 a 8 anni), ha evidenziato che la densitometria ossea correla negativamente con la durata del trattamento steroideo, ma questa correlazione viene a mancare se l'età anagrafica dei bambini viene sostituita dall'età ossea (ritardata di 0.9 anni in media in questi soggetti); questo fa ritenere probabile il recupero finale della massa ossea⁴¹. Nello studio non sono state infine riscontrate alterazioni nei marker di formazione e riassorbimento osseo, che si mantengono in corretto equilibrio.

Una riduzione del cortisolo plasmatico può essere documentato con tutti i composti in commercio e anche con dosi basse o bassissime di GCSi⁴². Questo, peraltro, appare più un dato indicativo di un buon funzionamento del feedback ipofisi-surrenalico piuttosto che un indicatore di qualche rilevanza clinica²⁴ (se non, ovviamente, per trattamenti a dosaggi elevati e per tempi lunghi⁴³).

Non vi sono evidenze che i GCSi possano avere effetti metabolici di rilievo: dosi fino a 2000 mg di beclometasone negli adulti e 800 mg di budesonide nei bambini non producono alterazioni della glicemia a digiuno o dell'insulinemia e nemmeno del livello della colesterolemia e trigliceridemia⁴⁴.

Molto scalpore ha provocato una recente segnalazione⁴⁵ dell'associazione tra l'uso di GCSi e rischio (tre volte superiore) di cataratta (subcapsulare posteriore), ma questo è un pericolo da considerare soltanto negli adulti e per dosaggi molto elevati.

Un problema molto più sentito in pediatria è quello dell'eventuale effetto immunosoppressivo dei GCSi. Al di là della infrequente e banale candidiasi orofaringea il trattamento anche a lungo termine con GCSi non ha dimostrato di associarsi a un maggiore rischio di malattie virali gravi o di tubercolosi. Non sono inoltre misurabili difetti immunitari, e 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).

Sono stati segnalati in questi ultimi anni casi di varicella con andamento particolarmente grave e protratto in bambini che utilizzavano i GCSi⁴⁶ anche a do-

saggi non elevati o soltanto per via topica nasale⁴⁷. Anche se successivamente questa possibile associazione sarebbe stata negata⁴⁸, mi sembra di poter condividere il consiglio precauzionale di sospendere il trattamento con GCSi nel bambino con alto rischio di contagio, e di utilizzare l'acyclovir nel bambino in trattamento con GCSi in caso di contagio certo (terapia da farsi tra il 9° e l'11° giorno dopo il contatto, o con varicella conclamata entro 24 ore dall'eruzione).

In conclusione, gli effetti secondari dei GCSi sono modesti, se non inesistenti, alle dosi e per i tempi sufficienti alla gran parte dei bambini asmatici. Ciononostante va sempre considerato che, anche se minimo, un piccolo effetto sistemico esiste ed è dose-dipendente, e pertanto deve essere attuato ogni accorgimento per portare le dosi e i tempi del trattamento al minimo necessario e per diminuire, con ogni accorgimento tecnico, l'assorbimento sistemico (distanziatori con valvola e risciacquo orofaringeo dopo l'inalazione delle polveri).

I GCSi SONO UTILI NELL'ACCESSO ACUTO?

Se dovessimo giudicare dalle abitudini terapeutiche dei pediatri italiani la risposta, "a furor di popolo", dovrebbe essere affermativa. Ma, malgrado questo largo utilizzo (mi riferisco al solito Clenil A - o Lunibron A o Becotide A - associato al Ventolin o al Broncovaleas nell'aerosol), la risposta ufficiale è molto più sfumata e incerta. Le più recenti linee guida non prevedono l'uso del GCSi nella fase acuta. Fa eccezione il protocollo della British Thoracic Society⁶ che, pur sottolineando la mancanza di dimostrazioni di efficacia, considera la possibilità di duplicare, all'inizio dell'accesso asmatico, la dose degli steroidi inalatori (evidentemente per chi è già in trattamento).

Entrando nel merito del problema, molti anni fa era stato documentato un significativo effetto broncodilatante della budesonide ad alte dosi per via inalatoria nell'asma persistente dell'adulto⁴⁹. Soltanto nel 1990 è stata però pubblicata la prima (e quasi unica) esperienza sul campo condotta nella fase acuta delle comuni bronchiti asmatiformi dell'età prescolare⁵⁰. Nello studio si dimostra che il beclometasone ad alte dosi (più di 2000 mg/die) associato al salbutamolo produce un effetto positivo misurabile. È un vantaggio però marginale: nessuna riduzione nel numero di bambini che ha do-

vuto ricorrere all'ospedale o che ha richiesto il cortisonico per via orale, ma soltanto una più breve durata della sintomatologia (5 gg al posto di 6).

Meglio e con minor spesa si sarebbe probabilmente fatto con gli usuali due-tre giorni di cortisonico per via orale. Non dobbiamo dimenticare infatti che 2 mg di GCSi producono pur sempre un effetto sistemico equivalente a 15 mg di prednisone. Oltre tutto non è trascurabile l'impatto negativo che può avere sulla comprensione della terapia dell'asma da parte dei genitori il mescolare farmaci della fase acuta con farmaci del trattamento di fondo. E d'altro canto, se è vero che tutti associano il beclometasone al salbutamolo nell'ampolla dell'aerosol, nessuno lo fa più quando il bambino più grandicello passa dal nebulizzatore allo spray.

Un'altra possibilità potrebbe essere quella di usare i corticosteroidi sistemici per le prime 24-48 ore di terapia seguiti, appena il paziente mostra di aver risposto adeguatamente al trattamento iniziale (PEF almeno superiore al 60% del predetto), da alte dosi di GCSi. Esperienze recenti hanno dimostrato che, dopo una terapia iniziale con prednisone per via orale, vi è equivalenza nei tempi di guarigione tra il trattamento con budesonide a più di 3000 mg/die⁵¹ rispetto a una riduzione graduale del prednisone. Ma ne vale la pena? I potenziali rischi di brevi cicli di corticosteroidi per via sistemica sono estremamente remoti mentre il costo (economico!) di un trattamento con i GCSi alle dosi sopra citate (che oltre tutto non sono certamente esenti da effetti sistemici) è molte volte superiore.

Per finire, non si può non accennare all'uso dei GCSi nel tentativo di bloccare l'accesso acuto prima del suo esordio, e cioè nei bambini dell'età prescolare con bronchiti asmatiche ricorrenti all'inizio dei primi segni clinici di "raffreddamento". In questa condizione un effetto "preventivo" è già stato documentato con l'utilizzo precoce dei corticosteroidi per via orale⁵². I risultati anche questa volta si sono dimostrati positivi ma poco consistenti^{53,54}. Ciononostante mi è capitato più volte di sentirmi raccontare dalle mamme di aver imparato a "bloccare" le bronchiti asmatiche del loro figlio con l'uso tempestivo del cortisonico in aerosol "al primo starnuto". Personalmente non ho mai consigliato i GCSi con questa indicazione, ma confesso anche di aver sempre raccomandato di continuare a quelli che l'avevano sperimentato positivamente.

Bibliografia

1. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al: Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 331, 700-5, 1994.
2. Agertoft L, Pedersen S: Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 88, 373-81, 1994.
3. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, et al: Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 140, 1325-30, 1989.
4. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al: Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 23, 14-20, 1997.
5. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJ: Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 25, 1-17, 1998.
6. The British guidelines on asthma management 1995: review and position statement. *Thorax* 52 (suppl.1), S1-S21, 1997.
7. Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili. Consensus sull'asma infantile "Progetto GINA", Catania 6-7 febbraio 1988. *Rivista Italiana di Broncopneumologia Pediatrica*, in stampa.
8. Svendsen UG, Frolund L, Madsen F, et al: A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperactivity in subjects with asthma. *J All Clin Immunol* 80, 68-74, 1987.
9. Petersen W, Petersen FK, Friis B, et al: Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 51, 870-875, 1996.
10. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al: Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 332, 133-8, 1995.
11. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD: Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 month of age. *Arch Dis Child* 67, 285-8, 1992.
12. Gleeson JGA, Price JF: Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 297, 163-6, 1988.
13. Wilson N, Sloper K, Silverman M: Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 72, 317-20, 1995.
14. Selroos O, Halme M: Effect of a volumetric spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 46, 891-4, 1991.
15. Girbino G, Lauriello G, Andò F, et al: Beclomethasone dipropionate given to adult asthmatics through a new spacer device: effects of high-dose administration. *Advances in Therapy* 13, 220-29, 1996.
16. Thorsson L, Edsbacker S: Lung deposition of budesonide from turbobhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler. *Thorax* 48, 434 abstract, 1993.
17. Pedersen S, Hansen OR: Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose response study. *J All Clin Immunol* 95, 29-33, 1995.
18. Agertoft L, Pedersen S: Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 69, 130-133, 1993.
19. Toogood JH, White FA, et al: Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbobhaler dry powder inhaler. *J All Clin Immunol* 99, 186-93, 1997.
20. Milgrom H, Bender B, Ackerson L: Non-compliance and treatment failure in children with asthma. *J All Clin Immunol* 98, 1051-7, 1996.
21. The nebulizer project group of the British Thoracic Society standards of care committee. Current best practice for nebulizer treatment. *Thorax* 52, suppl 2, 1997.
22. Malo JL, Cartier A, Merland N, et al: Four-time-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 140, 624-8, 1989.
23. Pinckus DJ, Humeston TR, Martin RJ: Further studies on the chronotherapy of asthma with inhaled steroid: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J All Clin Immunol* 100, 771-4, 1997.
24. Pedersen S, O'Byrne P: A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* Vol. 52, Supplement 39, S1-S29, 1997.
25. Johnson M: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J All Clin Immunol* 97, 169-76, 1996.
26. Barnes PJ, Pedersen S: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 148, S1-26, 1993.
27. Kamada AK, Szeffler SJ: How should inhaled glucocorticoids be compared? *J All Clin Immunol* 99, 735-7, 1997.
28. Svendsen UG, Jorgensen H: Inhaled nedocromil sodium as additional treatment to high dose inhaled corticosteroids in the management of bronchial asthma. *Eur Respir J* 4, 992-9, 1991.
29. Greening AP, Ind PW, Northfield, Shaw G: Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 344, 219-24, 1994.
30. Pauwels RA, Lofdahl CG, et al: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337, 1405-11, 1997.
31. Evans DJ, David MB, Taylor A, et al: A comparison of low dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 337, 1412-8, 1997.
32. Sugiyama K, Motojima S, et al: Anti-inflammatory effects of theofilin (Uniphyll) in mild asthmatic. *J All Clin Immunol* (suppl), S324, 1997.
33. *Global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report March 1993. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services, 1995.
34. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al: Effect of 22 months' treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2 agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 146, 547-54, 1992.
35. Allen DB: Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 87, 123-9, 1998.
36. Russel G: Asthma and growth. *Arch Dis Child* 69, 695-8, 1993.
37. Allen DB, Mullen M, Mullen B: A meta analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J All Clin Immunol* 93, 967-76, 1994.
38. Silverstein AU, Yunginger JW, et al: Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J All Clin Immunol* 99, 466-74, 1997.
39. Kalberg J, Glander L, Albertsson-Wikland K: Distinctions between short and long term human growth studies. *Acta Paediatr* 83, 631-4, 1993.
40. Doull IJM, Campbell MJ, et al: Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 78, 172-3, 1998.
41. Boot AM, de Jongste JC, et al: Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pneumol* 24, 379-84, 1997.
42. Law CM, Honour JW, et al: Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* i, 942, 1986.
43. Zwaan CM, Odink RJH, et al: Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 340, 1289-90, 1992.
44. Turpeinen M, Sovra R, et al: Change in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J All Clin Immunol* 88, 384-9, 1991.
45. Cumming RG, Mitchell P, et al: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 337, 8-14, 1997.
46. Choong K, Zwaigenbaum L, et al: Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *Ped Inf Dis J* 14, 809-11, 1995.
47. Cotton AMJ: Severe chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 123, 577-9, 1993.
48. Nursoy MA, Bakir M, et al: The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Ped Infect Dis J* 16, 74-5, 1997.
49. Ellul-Micallef R, Johansson SA: Acute dose-response studies in bronchial asthma with a new corticosteroid, budesonide. *Br J Clin Pharmacol* 15, 419-22, 1983.
50. Wilson NM, Silverman M: Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 65, 407-410, 1990.
51. Youngchaiyud P, Maranetra N, et al: Can inhaled steroids replace oral therapy after an acute asthma attack? *Eur Respir J* 9 (suppl), S23, 3, 1996.
52. Brunette MG, Lands L, et al: Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 81, 624-29, 1988.
53. Connet G, Lenney W: Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 68, 85-7, 1993.
54. Svedmyr J, Nyberg E, et al: Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 84, 884-8, 1995.