

Quando iniziare e quando sospendere i farmaci antiastmatici

Alla ricerca di un razionale oltre le linee guida

LAURA TRAVAN, IRENE BERTI, GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

È uno sforzo critico per mettere d'accordo linee guida, elaborate primariamente per l'adulto e già contraddittorie tra di loro, con i dati della letteratura sulla storia naturale e sull'efficacia a lungo termine dei farmaci. Di fronte alle dimostrazioni della non modificabilità della storia naturale, la risposta finisce per essere molto pragmatica e quasi banale (ma meno di quello che sembra): iniziare il trattamento quando serve e smetterlo quando non ce n'è più bisogno.

Apparentemente questa può sembrare una domanda banale per una risposta molto semplice. Si tratta, infatti, di un problema comune con il quale il pediatra si confronta quotidianamente e per il quale, già da molti anni, ci sono a disposizione molteplici e aggiornate linee guida di comportamento.

Ma, al contrario, la risposta, o le risposte, sono tutt'altro che banali e per niente scontate, perché l'asma è una malattia eterogenea con un ampio ventaglio di forme cliniche e una grande variabilità individuale nella risposta al trattamento.

Vi è poi un continuo e incalzante ampliarsi delle conoscenze sulla malattia e sulla sua storia naturale che allarga il nostro orizzonte alla ricerca di nuove ipotesi e diversificate soluzioni terapeutiche. Così, per esempio, oggi, alla domanda sul quando iniziare e quando sospendere il trattamento di fondo con steroidi inalatori (SI), dovremmo dare due risposte diverse a seconda che si consideri l'asma come malattia già ben consolidata, per intenderci quella del bambino più grandicello, oppure si pensi all'asma al suo

WHEN TO START AND TO STOP ANTI-ASHMATIC THERAPY: A RATIONALE BEYOND GUIDELINES

(*Medico e Bambino* 2005;24:157-163)

Key words

Asthma, Therapy, Prevention, Guidelines

Summary

The understanding of the chronic bronchial inflammation characterizing asthma led us to a more convinced and accurate use of inhaled corticosteroids such as long lasting therapy. Although times and ways for this treatment have been defined by several guidelines proposed by the most respected World Scientific Institutions, at the moment there are no clear answers concerning "when to start and to stop anti-asthmatic therapy". As a consequence, there is a large variability in physicians' behaviours that certainly contributes to the frequent poor adherence of patients to this long lasting treatment. The current evidence on the inefficacy of all pharmacological treatments in modifying persistently the natural history of asthma might lead to a less aggressive pharmacological approach, with regard of length and dosages, and might also lead to a less frequent clinical and instrumental evaluation. Finally, it still needs to be proved that an early steroid therapy, started in very young ages at the beginning of asthma, could permanently modify the course of asthma and avoid the irreversible obstructive damages of the respiratory tract (remodelling).

esordio, nel bambino dei primissimi anni di vita. Nel primo caso il trattamento sarà fatto con un obiettivo essenzialmente terapeutico, mirato a contrastare l'accessualità, mentre nel bambino più piccolo, già a partire dalle prime "bronchiti asmatiformi", il trattamento antinfiammatorio potrebbe es-

sere fatto anche, o principalmente, con un obiettivo preventivo, nell'ipotesi (o nella speranza) di poter modificare nel lungo termine, dal bambino all'adulto, la storia naturale della malattia e il danno ostruttivo irreversibile (il *remodelling*) che questa può procurare. Nei due casi, come si può ben immagina-

Problemi correnti

re, gli schemi di terapia, come i tempi della stessa (il "quando iniziare e quando cessare"), non potranno che essere diversi.

STEROIDI INALATORI: OBIETTIVO "TERAPEUTICO"

Il trattamento con SI nell'asma già consolidato nel bambino in età scolare ripete sostanzialmente gli schemi e le indicazioni valide anche nel paziente adulto. Tutte le linee guida concordano sul fatto che questo va iniziato a partire dallo "step 2", quello dell'asma persistente, mentre l'asma intermittente, "step 1", va controllato soltanto con il broncodilatante al bisogno.

È facile immaginare però che il volere ingabbiare l'asma, che per definizione è un "chronic inflammatory disorder", in rigide categorie (steps) di gravità rappresenta una palese forzatura che non può che comportare ampi margini di arbitrarietà¹. Non ci sorprende pertanto che, anche tra le linee guida più recenti e accreditate, troviamo sostanziali differenze proprio sull'aspetto del "quando cominciare" o, in altre parole, del quando sia necessario o opportuno passare da una terapia al bisogno a una terapia antinfiammatoria continuativa. Secondo le linee guida GINA² il trattamento con steroidi inalatori andrebbe considerato quando il bambino utilizza il beta-2 agonista più di una volta alla settimana; due volte alla settimana secondo l'*Expert Panel Report* del *National Asthma Education*

*and Prevention Program*³; tre volte alla settimana secondo le linee guida canadesi⁴ e quelle internazionali pediatriche⁵, mentre per le linee guida inglesi⁶ soltanto quando il paziente usa il beta-2 stimolante più di una volta al giorno (Tabella I).

E poi, l'asma da sforzo, che ogni pediatra ben sa quanto possa condizionare la qualità di vita di un bambino, viene accettato come possibile manifestazione dell'asma intermittente da alcune linee guida^{2,5}, e pertanto meritevole solo di un pretrattamento con beta-2 agonisti, mentre per altre (con le quali ci troviamo maggiormente d'accordo) è considerato un segno che indica indiscutibilmente l'opportunità di un trattamento steroideo di base³.

Alla seconda domanda sul "quando sospendere il trattamento con SI" è ancora più difficile rispondere. Infatti, se può essere semplice decidere nell'asma "stagionale", quando la fine della terapia è segnata dalla fine della stagione dei pollini, molto diverso è il problema nell'asma persistente da allergeni perenni, in quanto alla sospensione dello steroide molti pazienti ripresentano, in tempi più o meno brevi, un nuovo peggioramento dell'asma e dell'iperreattività bronchiale^{7,8}.

Nelle linee guida GINA² troviamo l'indicazione (peraltro con un basso livello di evidenza) di mantenere inalterata la terapia per almeno tre mesi dopo che sia raggiunto il controllo dei sintomi, per poi abbassare lentamente la dose (del 25% ogni tre mesi) alla ricerca della dose minima efficace in grado

di mantenere un buon controllo dell'asma. Questo lascerebbe intendere che, se il paziente continua a essere asintomatico, il trattamento potrebbe alla fine anche essere interrotto. Risulta tuttavia abbastanza sorprendente che questa affermazione ("si può sospendere!") non si trovi mai esplicitamente scritta in nessuna delle linee guida citate^{2,6}. Ma, comunque sia e per ben che vada, se anche alla fine si arrivasse alla sospensione, con questa raccomandata gradualità di riduzione, partendo da una dose media di budesonide di 400 microg/die, la terapia non potrebbe mai durare meno di un anno. Questo, ci preme ricordare, è un tempo non certo usuale nelle abitudini prescrittive dei pediatri italiani, che, oltretutto, da quello che sappiamo (ed è quello che facciamo anche noi), sono soliti sospendere la terapia bruscamente senza lo "step down" graduale consigliato dalle linee guida.

Rimanendo sempre su questo punto, ci è sembrato utile riportare integralmente quanto scritto sulle linee guida canadesi^{4,9} che, rispetto alle altre, affrontano in modo più esplicito il problema del "quando sospendere": "*The duration of therapy required to reach maximum clinical benefit is not known and is highly variable. Whether the therapy can be successfully stopped is not known. This is much more likely to be possible in children and in those with mild disease*".

Non può pertanto stupire che, proprio su questi aspetti del trattamento steroideo di base, ci siano tra gli stessi addetti ai lavori (leggi Servizi Specialistici) le più grandi differenze di opinione¹. Differenze che ovviamente finiscono per comportare ampie e spesso "imbarazzanti" disparità nei comportamenti terapeutici. Questo, a sua volta, favorisce la sfiducia dei pazienti e il disorientamento dei pediatri di base, con inevitabile ricaduta negativa sull'aderenza alla terapia¹⁰. A nostro parere, tutto nasce dal fatto che non vi è sufficiente chiarezza su quella che dovrebbe essere la domanda prioritaria e fondamentale: perché facciamo il trattamento di fondo? Il nostro obiettivo è quello di contrastare nel modo più precoce e completo possibile l'infiamma-

LINEE GUIDA

ASMA LIEVE PERSISTENTE

Ricorso al beta-2 agonista

Internazionali (GINA 2003)	>1/sett
Nord Americane (NAEPP 2002)	>2/sett
Canadesi (2001)	>3/sett
Pediatriche (Warner 1998)	>3/sett
Britanniche (BTS 2003)	>1/die

Tabella I. Discrepanze tra le diverse linee guida nella frequenza della sintomatologia asmatica (espressa come numero di ricorsi al beta-2 agonista/settimana) necessaria per poter definire l'asma come persistente, ovvero il livello di gravità minimo necessario per iniziare un trattamento steroideo di fondo.

zione bronchiale o dobbiamo essenzialmente, e più semplicemente, occuparci di ottimizzarne la qualità di vita del paziente asmatico?

I due obiettivi sono solo apparentemente coincidenti: se il trattamento viene orientato sulla flogosi e sull'iperreattività bronchiale, saranno infatti necessari tempi di terapia molto più lunghi, ma anche dosaggi superiori e controlli clinici e strumentali frequenti¹¹⁻¹³ (Figura 1). Al contrario, se ci facciamo guidare essenzialmente dalla frequenza e intensità dei sintomi asmatici (dal paziente e dalla sua qualità di vita), saranno sufficienti trattamenti più brevi ("al bisogno"), per i tempi strettamente necessari a ottenere un buon controllo dell'accessualità e senza prestare troppa attenzione al monitoraggio del PEF, degli eosinofili nell'espettorato indotto o dell'ossido nitrico espirato. Inoltre, in un caso saremo portati a valorizzare l'attività antinfiammatoria dei cortisonici utilizzati, nell'altro i potenziali effetti dannosi di questi farmaci.

È proprio da queste diverse interpretazioni date al concetto di "buon controllo dell'asma" che nascono quelle profonde difformità che poi ritroviamo negli schemi terapeutici consigliati e adottati nella pratica corrente¹³.

Noi riteniamo che oggi queste incertezze non abbiano più motivo di esistere, perché la letteratura degli ultimi anni si è arricchita di studi che hanno dimostrato, al di là di ogni possibile dubbio, che nessun trattamento farmacologico è in grado di modificare stabilmente l'asma e che anche trattamenti protratti per molti anni⁷⁻¹⁴, o iniziati precocemente all'esordio dell'asma^{8,15}, non sono in grado di influire stabilmente sulla flogosi o sull'iperreattività bronchiale, ma nemmeno sulla funzionalità polmonare^{14,17}.

Per qualità e numerosità della casistica, certamente la ricerca più importante da citare in questo ambito è quella svolta, con finanziamenti del NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*), dal cosiddetto CAMP Group (*Childhood Asthma Management Program Research Group*), gruppo policentrico nordamericano e canadese composto dagli ospedali con massima esperienza nel campo dell'a-



Figura 1. Il trattamento con steroidi inalatori potrà risultare molto diverso, sia per durata che per dose utilizzata, in rapporto all'obiettivo terapeutico che si vuole perseguire.

sma bronchiale infantile. Lo studio è partito con l'obiettivo principale di verificare se, nel lungo termine, il trattamento antinfiammatorio con budesonide è in grado di modificare favorevolmente la funzionalità respiratoria dei bambini asmatici.

A questo scopo sono stati arruolati più di 1000 bambini, di età tra i 5 e i 12 anni, affetti da asma medio persistente. Di questi, 311 sono stati trattati ininterrottamente per 4-6 anni con budesonide, 312 con nedocromile e 418 con il placebo¹⁴. Malgrado il controllo dell'accessualità, come pure tutti gli altri "outcome" clinici (ricorso al broncodilatante; uso del cortisone per os; ricoveri ecc.) siano risultati fortemente in favore del trattamento con budesonide, nessuna differenza si è potuta misurare nella funzionalità respiratoria (in particolare nel valore di FEV1 post-broncodilatatore). Inoltre, appena 4 mesi dopo la sospensione del trattamento, la reattività bronchiale alla metacolina, che a fine studio risultava fortemente ridotta nel gruppo in terapia steroidea, era ritornata ai valori di partenza e non differente da quella degli altri due gruppi di controllo¹⁴.

Gli Autori dello studio CAMP, per chi avesse ancora dubbi, hanno voluto successivamente rivalutare dell'intera casistica soltanto il sottogruppo di 253

pazienti che nei 4 anni dello studio avevano mostrato una significativa riduzione (maggiore 1%/anno) del "post-bronchodilator FEV1". Ma nemmeno in questi soggetti più gravi, quelli candidati (geneticamente) al "remodeling", si è potuta rilevare alcuna differenza tra trattati e non trattati¹⁸ e ciò, una volta di più, nega le potenzialità preventive degli SI.

Altri Autori hanno voluto valutare se risultati migliori potevano essere ottenuti con un trattamento steroideo iniziato precocemente, all'esordio della sintomatologia asmatica. Ma anche terapie iniziate entro due anni dai primi sintomi hanno prodotto risultati deludenti, sostanzialmente sovrapponibili agli altri e comunque effimeri^{8,15}.

In conclusione, queste importanti ricerche dimostrano in modo inequivocabile e definitivo che gli steroidi inalatori, pur insostituibili per ottenere il controllo dell'accessualità asmatica, non sono in grado di modificare stabilmente la funzionalità respiratoria, né di impedirne l'eventuale evoluzione peggiorativa¹⁸. Inoltre i benefici ottenuti sul controllo dei sintomi, sull'infiammazione e sulla reattività bronchiale sono destinati a svanire in breve tempo dopo la sospensione del trattamento^{7,8,14}.

Partendo da queste forti evidenze, si può ben comprendere come mai, malgrado l'asma sia fin dalle prime fasi

Problemi correnti

della malattia¹⁹ un “chronic inflammatory disorder”², tutte le linee guida siano concordi nel mantenere ferma la raccomandazione di iniziare il trattamento con SI soltanto a partire dallo step dell’asma persistente e con una definizione orientata essenzialmente da criteri clinici (frequenza e gravità degli accessi).

La risposta alla domanda di cui sopra non può quindi che essere una: il trattamento con cortisonici inalatori va iniziato e misurato sull’accessualità e sulla qualità di vita del paziente asmatico e non progettato con l’impossibile obiettivo di annullare stabilmente l’infiammazione allergica e/o guarire l’asma²⁶. Piace a questo proposito riportare integralmente quanto scritto in apertura del capitolo sul trattamento farmacologico nelle linee guida inglesi⁶: *It is not appropriate to define a fixed level of lung function or symptom control which must be achieved, as individual patients will have different goals and may also wish to balance these aims against the potential side-effects or inconvenience of taking the medication necessary to achieve “perfect control”* (Non è corretto definire in modo rigido gli obiettivi del trattamento, né per quanto riguarda la funzionalità polmonare, né per quanto riguarda il controllo dei sintomi, in quanto ogni paziente può avere esigenze diverse, oltre al diritto di poter soppesare il beneficio auspicato con il costo dei potenziali effetti negativi e l’impegno di dover assumere i farmaci per i tempi necessari a ottenere il “perfetto controllo” dell’asma).

Per concludere, riportiamo la frase che ha la paternità di uno di noi e che crediamo riassume tutto quanto sopra detto ed esprima completamente il nostro attuale pensiero su questo non facile aspetto del trattamento dell’asma:

“Il trattamento di base con steroidi inalatori va fatto se (e fintanto che) chi lo fa se ne accorge (ed è d’accordo)”

Giorgio Longo

Questo per sottolineare l’importanza di adattare il trattamento al paziente e alla sua qualità di vita (la terapia va

iniziata soltanto se vi è un livello sufficiente di sintomi da correggere). Ma anche per ricordare di rendere il paziente sempre partecipe nella decisione del quando cominciare e quando cessare (la qualità della vita non è un concetto assoluto, come può essere profondamente diverso il vissuto della famiglia), evitando infine di farsi e di dare false illusioni (l’asma può essere curato, ma non guarito).

STEROIDI INALATORI: OBIETTIVO “PREVENTIVO”

Negli ultimi anni si è fatta sempre più incalzante l’idea di poter interrompere l’evoluzione della malattia asmatica prima che questa si sia stabilizzata. L’ipotesi, molto stimolante, è quella di intercettare al suo esordio, nei primissimi anni di vita, il soggetto a rischio di asma persistente e di impedirne con un precoce trattamento con SI l’evoluzione successiva e i danni ostruttivi irreversibili alle vie aeree (il “remodelling”).

Tutto questo discende dalle evidenze emerse con la pubblicazione di grandi studi epidemiologici sulla storia naturale dell’asma^{16,17,20}. Da questi si evince che le alterazioni spirometriche irreversibili che troviamo nell’asmatico più grave, già ben evidenti all’età delle prime spirometrie (sei-sette anni)^{16,17}, non sono presenti nel primo anno di vita, ma si strutturano successivamente entro i primi sei anni²⁰. Si è osservato inoltre che queste alterazioni rimangono incredibilmente stabili, senza ulteriori scostamenti dalla normalità per tutto il resto della vita, e non sono modificabili con la terapia steroidea^{16,17}. Questo fenomeno è stato etichettato con il termine “tracking”¹⁷, per indicare che i valori spirometrici di ogni asmatico mantengono nel tempo sempre la stessa “traccia”, senza ulteriori scostamenti dalla normalità.

Quanto mai ovvia e alquanto attraente quindi l’ipotesi di identificare precocemente i soggetti a rischio in modo da poter modificare questa evoluzione negativa con un trattamento steroideo precoce e anticipato. Da qui la decisione dell’“Expert Panel” del *National Asthma Education and Preven-*

tion Program di introdurre nell’edizione 2002 delle linee guida nord americane, per la prima volta, il concetto di trattamento “preventivo” dell’asma²¹. Il documento tradotto recita testualmente: la terapia di fondo con steroidi inalatori va fortemente considerata nel l’“infant and young children” che abbia sofferto di tre o più episodi di “viral wheezing” nell’ultimo anno e che presenti un fattore maggiore di rischio o due fattori minori di rischio di sviluppare asma allergico nell’età della scuola. Questi fattori di rischio e questa raccomandazione discendono a loro volta da un singolo lavoro della letteratura (ricavato sempre dalla fertilissima coorte di Tucson)²⁰, che ha evidenziato come la diagnosi di asma nel bambino tra i 6 e i 13 anni venga fatta nel 76% di quelli che avevano presentato nei primi tre anni di vita almeno tre episodi di “viral wheezing” e che avevano anche una dermatite atopica o un genitore asmatico (fattori di rischio maggiore), oppure due dei tre fattori minori di rischio, identificati nell’eosinofilia superiore al 4%, qualche episodio di “wheezing” fuori dalle infezioni virali e una rinite allergica²².

Ma, a nostro avviso, questa dell’Expert Panel è stata una presa di posizione a dir poco avventata e imprudente. Si tratta infatti di una opzione terapeutica “pesante” che è basata su poco più che una semplice ipotesi di lavoro. E senza considerare poi che ricevere una diagnosi di asma nell’età della scuola non significa avere un asma persistente grave nell’età dell’adulto: la metà dei bambini con asma tra i 6 e i 13 anni non ha più accessualità nell’età successiva²³. Va sottolineato, inoltre, che questo trattamento “anticipato” andrebbe iniziato già nell’asma intermittente (step 1) (qual è il ricorrere di tre “bronchiti asmatiformi” in un anno) e non nell’asma persistente, in quanto attuato con un obiettivo diverso, di tipo “preventivo”, e quindi con presupposti completamente diversi (e tutti da dimostrare) da quelle che sono le regole condivise del trattamento di fondo, che sono formulate con il solo obiettivo “curativo”. Nulla poi sappiamo sul quando un trattamento precoce sia realmente sufficientemente precoce: la

presenza di infiammazione bronchiale a eosinofili è stata infatti documentata fin dalle primissime fasi della malattia¹⁹ e ancor prima del suo esordio²⁴.

Ma al di là di tutto questo, non possiamo dimenticare nemmeno che non c'è alcun lavoro che abbia mai affrontato questo aspetto e non a caso il *National Heart, Lung and Blood Institute* ha recentemente finanziato un nuovo progetto, denominato con l'acronimo PEAK (*Prevention of Early Asthma in Kids*), proprio per poter studiare questa ipotesi²⁵: aspettiamo almeno questi risultati prima di modificare le linee guida e i nostri comportamenti attuali.

E poi, se già era difficile rispondere alla domanda del quando sospendere il trattamento nel bambino con l'asma consolidato, la cosa diventa assolutamente impossibile per la mancanza di qualsiasi riferimento di letteratura, quando il trattamento fosse iniziato con l'obiettivo preventivo. Non ci sorprende quindi che, su questo aspetto, il documento del NAEPP mostri tutta la sua goffa debolezza²¹. Ritroviamo infatti mantenuta, come per ogni altra età e senza altre specificazioni, l'indicazione a procedere con lo "step down" graduale della dose di SI e, ancora una volta, senza nemmeno indicare per quanto tempo poi mantenere la "dose minima efficace"²¹. Efficace poi a controllare cosa: il ricorrere delle bronchiti asmatiche o l'evolversi della flogosi e del "remodelling"? Ma ancora più sconcertante la raccomandazione nel caso il trattamento steroideo non si dimostrasse efficace. Troviamo testualmente scritto: *If clear benefit is not observed within 4 to 6 weeks alternative therapies or diagnosis should be considered*²¹. Nel fare questa affermazione gli "esperti" del NAEPP hanno evidentemente dimenticato come sia tutt'altro che dimostrato che il trattamento con steroidi inalatori sia in grado di prevenire il ricorrere degli episodi di "viral wheezing" (vi è un'ampia revisione della Cochrane sull'argomento)²⁶; mentre loro, gli "expert", inviterebbero addirittura a cambiare la diagnosi se questo non dovesse succedere! Per fortuna hanno badato bene di sottolineare che si tratta comunque di affermazioni con il più basso livello di evidenza ("evidence

D"). Al di là di queste considerazioni non possiamo infine dimenticare il problema degli effetti collaterali, che rappresenta uno degli aspetti più critici del trattamento steroideo nel bambino delle prime età della vita.

Preoccupazione questa non certo da poco se consideriamo che nell'età prescolare non sono mai stati sufficientemente valutati gli effetti negativi degli SI e, in particolare, per trattamenti di lunga durata²⁷. Tutte le evidenze a nostra disposizione discendono infatti da studi condotti sul bambino più grandicello, dell'età scolare o adolescenziale, mentre nel bambino dei primi anni di vita i fattori che influenzano la crescita, sia somatici che dello stesso polmone, sono diversi che nelle età successive²⁸. Senza contare poi che nei primi anni di vita le dosi di cortisone inalate, quelle che arrivano realmente al polmone, quelle che poi sono assorbite e diventano biodisponibili, risultano estremamente variabili da bambino a bambino²⁹ e quindi anche imprevedibili nella loro dannosità, in particolare se mantenuti nel lungo o lunghissimo termine.

Ma poi anche se fosse dimostrata l'efficacia preventiva dello SI, e a meno di non voler mantenere il trattamento a vita (speriamo di no, nello studio PEAK sono previsti due anni), sembra molto improbabile che nel soggetto con l'asma più grave (quello che vorremmo veramente profilassare, quello con la più forte predisposizione genetica atopica e d'organo), la flogosi allergica non si ripresenti immediatamente, a qualsiasi età, appena sospeso il trattamento³⁰. L'asma, non dimentichiamolo, non è solo allergia, non è solo flogosi allergica e i meccanismi del "remodelling", almeno nella componente più importante dell'ipertrofia/iperplasia muscolare, sono determinati proprio dall'incapacità genetica di rispondere all'effetto antiproliferativo dei glucocorticoidi (endogeni ed esogeni)³¹.

BETA-2 LONG ACTING

Per questa categoria di farmaci (salmeterolo e formoterolo) la risposta sul

quando iniziare e quando sospendere il trattamento è solo apparentemente più semplice.

Nelle linee guida l'utilizzo dei beta-2 agonisti a lunga emivita è previsto allo "step 3" del "moderate persistent asthma", quando con lo SI non si è raggiunto un adeguato controllo dell'asma o quando la dose dello SI necessaria per ottenerlo risulti eccessivamente elevata^{2,6}.

Anche in questo caso però si ripete il problema della arbitrarietà nella definizione di "buon controllo dell'asma", come pure la non uniformità tra le diverse linee guida su quale deve essere considerata una dose eccessivamente elevata di SI^{2,6}.

Ma, a parte questo, nella pratica corrente, nessuno (si fa per dire) segue queste indicazioni e l'associazione SI/beta-2 long acting viene dai più utilizzata fin dall'inizio, già dallo "step 2" dell'asma "mild persistent". Questa abitudine è oggi ancora più comune dopo la messa in commercio dell'associazione tra i due farmaci nella stessa formulazione. Malgrado sia in contrasto con le linee guida, è questa una scelta che condividiamo completamente. Sappiamo infatti che la terapia con il solo steroide inalatorio necessita di qualche settimana per produrre i primi evidenti risultati sul controllo della sintomatologia asmatica^{11,32} mentre, con l'associazione steroide beta-2 long acting, la labilità da sforzo, la tosse o i risvegli notturni vengono corretti già dalla prima assunzione, e questo con grande soddisfazione del paziente e a tutto vantaggio della compliance al trattamento.

Ma la difformità con quanto previsto dalle linee guida si fa ancora più profonda sull'aspetto del "quando sospendere". Nelle linee guida² è previsto che si abbassi per prima la dose dello steroide inalatorio e quando la dose di budesonide (o equivalente di altro SI) arriva a essere inferiore agli 800 microg/die (*sic!*), si provi a sospendere i beta-2 long acting, o gli altri farmaci eventualmente associati (*"the add-on therapy"*). Su questo aspetto "del quando sospendere" le abitudini prescrittive si dividono in mille rivoli che certamente non seguono le indica-

Problemi correnti

MESSAGGI CHIAVE

□ L'ipotesi che il trattamento cortico-inalatorio a lungo termine possa modificare stabilmente, e anche dopo l'interruzione della terapia, la flogosi/iperreattività bronchiale è stata smentita con ragionevole certezza. Questo rende poco sensati sia i trattamenti a lunghissimo termine sia il decalage lentissimo della terapia cortico-inalatoria.

□ La dimostrazione che il remodelling bronchiale si instaura nel corso dei primi anni e rimane più o meno stabile per tutta la vita, suggerirebbe invece un inizio molto precoce della terapia cortico-inalante. Ma la mancanza di qualunque studio controllato riduce questa proposta a pura ipotesi di lavoro.

□ Dato l'effetto della terapia cortico-inalatoria sulla flogosi/iperreattività, sicuro ma limitato al tempo in cui questa viene praticata, sembra ragionevole non poterla troppo oltre il periodo in cui la sua efficacia è percepita.

□ La stessa cosa sembra ovvia per i broncodilatatori a lunga emivita e dovrebbe esserlo anche per gli antileucotrieni.

zioni delle linee guida, anche perché nel bambino, come già detto prima, l'indicazione formale all'uso del beta-2 long acting, e cioè l'asma persistente che non abbia risposto allo SI, è evenienza alquanto rara⁴. E così ognuno di noi adotta schemi personali, piuttosto che protocolli condivisi, seguendo abitudini acquisite sul campo che difficilmente possono essere riportate a un razionale comune. Noi, come scuola, siamo soliti mantenere l'associazione soltanto per il primo mese di terapia, nell'attesa che lo SI produca i suoi effetti sui disturbi principali (labilità da sforzo e disturbi nel sonno)^{11,32}. Passato questo periodo (in parole povere, dopo la prima confezione), manteniamo il trattamento antinfiammatorio con il solo SI per il tempo necessario a correggere stabilmente l'accessualità. Questo tempo lo adattiamo di volta in volta in rapporto alle prevedibili necessità del singolo paziente, alla qualità (stagionali o perenni) e quantità delle sensibilizzazioni, ma preferendo in linea di massima cicli brevi di due-tre mesi, ripetuti se necessario, piuttosto

che trattamenti protratti acriticamente per molti anni. Questo per il principio già esposto sopra che: "il trattamento di base va fatto se (e fintanto che) chi lo fa se ne accorge (ed è d'accordo)".

ANTILEUCOTRIENI

Per questi farmaci il quesito sul "quando iniziare e quando cessare" appare ancora di più irrisolvibile e ancora più vaghe e indecifrabili risultano le indicazioni delle linee guida.

Non a caso le linee guida GINA² sentono il dovere di sottolineare che: "the role of leukotriene modifiers in asthma management remains under investigation". Questo per dire che gli antileucotrieni sono farmaci dimostratamente utili nel trattamento dell'asma, ma non è ancora ben chiaro quando e perché dobbiamo utilizzarli.

Stupisce non poco pertanto ritrovare scritto nelle stesse linee guida², nel capitolo dedicato agli antileucotrieni, che questi farmaci "may be an alternative for monotherapy" nell'asma lieve persistente ("step 2"). Questa possibilità non è infatti mai stata studiata in bambini con questo livello di asma, ma viene considerata una opzione possibile per "estrapolazione teorica"², essendosi dimostrata efficace nelle asme di gravità superiore³³.

Pur con la sottolineatura del basso livello di evidenza ("evidence D") ci si chiede oggettivamente come sia possibile che delle linee guida basate sull'evidenza sentano il dovere di ipotizzare l'utilizzo di questi farmaci in monoterapia per una indicazione non ancora EBM e per una condizione, l'asma persistente, che ha nel trattamento steroideo inalatorio (dimostratamente più attivo anche a dosi basse³⁴) un'indicazione precisa ("evidence A") e basata su un forte razionale eziopatogenetico (il rapido controllo dell'infiammazione).

Un'altra possibile indicazione (questa con un livello decisamente più alto di evidenza) è quella che prevede l'utilizzo degli antileucotrieni in associazione al trattamento con SI nell'asma persistente di moderata o alta gravità ("step 3-4"), quando non si è raggiunto

un sufficiente controllo dell'accessualità con lo SI da solo, o quando sono necessarie dosi troppo elevate di questo. Un'indicazione quindi esattamente sovrapponibile a quella dei beta-2 agonisti long acting, ai quali però le linee guida danno la preferenza² perché dimostratisi più efficaci con un ampio livello di evidenza ("evidence B").

Date queste premesse, non è difficile immaginare che per questi farmaci non ci sia alcuna indicazione per il "quando sospendere". Ma in questo caso il trattamento perlopiù finisce quando il paziente si "dimentica" di prenderlo (e non se ne accorge).

Noi usiamo a volte associare il montelukast agli SI all'inizio del trattamento nell'asma lieve persistente, magari nei bambini più piccoli, quanto la labilità da sforzo rappresenta l'unico o il principale disturbo che induce a iniziare il trattamento di fondo con SI. L'obiettivo, come per i beta-2 long acting, è quello di ottenere da subito il controllo della labilità bronchiale nell'attesa dell'effetto antinfiammatorio degli SI³⁵ e quindi, anche in questo caso, sospendiamo il montelukast dopo il primo mese, dopo la prima confezione, per continuare poi con il solo SI.

Vedi anche il Power Point su questo argomento, pubblicato sulle pagine elettroniche (www.medicoebambino.com).

Indirizzo per corrispondenza:
Giorgio Longo
e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Baker MK, Brand DA, Hen J. Classifying Asthma. Disagreement Among Specialist. Chest 2003;124(6):2156-63.
2. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report 2002.
3. Expert panel report II: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, Md: National Asthma Education and Prevention Program 1997 (NIH publication no 97-4051).
4. Boulet LP, Bai TR, Becker A, Berube D, Beveridge R, Bowie DM, Chapman KR, Cote J, Cockcroft D, Ducharme FM, Ernst P, FitzGerald JM, Kovesi T, Hodder RV, O'Byrne P, Rowe B, Sears MR, Simons FE, Spier S. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? Can Respir J 2001;8 Suppl A:5A-27A.

5. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(1):1-17.
6. British Guidelines on Management of Asthma. *Thorax* 2003;58(suppl 1):S1-S96.
7. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CN-SLD Study Group. *Eur Respir J* 1994;7(1):63-8.
8. Haahela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijarvi A, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331(11):700-5 (vedi anche editoriale relativo, pag. 737 dello stesso numero).
9. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Group. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. *CMAJ* 1999;161(11):25.
10. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Pediatr Psychol* 2003;28(5):323-33.
11. Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, Kouwenberg JM, Mulder PG, Kuethe MC, Sterk PJ. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(6):415-23.
12. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
13. Haahela T. Early treatment of asthma. *Allergy* 1999;54(49):74-81.
14. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1054-63.
15. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM for START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6 (vedi anche editoriale relativo, pag. 1066 dello stesso numero).
16. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, Olinisky A. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(1):14-20.
17. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
18. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ. Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(3):234-41.
19. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(3):697-704.
20. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
21. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):S141-219.
22. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1403-6.
23. Strachan D, Gerritsen J. Long-term outcome of early childhood wheezing: population data. *Eur Respir J* 1996;21(Suppl):42s-47s.
24. Pedersen S. Why does airway inflammation persist? Is it failure to treat early. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S182-S185.
25. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, Larsen G, Lemanske RF, Liu A, Mauger DT, Sorkness C, Szeffler SJ, Strunk RC, Taussig LM, Martinez FD. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(6):1282-7.
26. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001107.
27. Allen DB. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics* 2002;109(2):373-80.
28. Tschanz SA, Haenni B, Burri PH. Glucocorticoid induced impairment of lung structure assessed digital image analysis by. *Eur J Pediatr* 2002;161(1):26-30.
29. Tal A, Golan H, Grauer N. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;128(4):479-84.
30. Busse WW, Rosenwasser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 11(3):S799-804.
31. Roth M, Johnson PR, Borger P, Bihl MP, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Hostettler K, Burgess JK, Black JL, Tamm M. Dysfunctional interaction of C/EBPalpha and the glucocorticoid receptor in asthmatic bronchial smooth-muscle cells. *N Engl J Med* 2004;351(6):560-74.
32. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, Badcock CA, Woolcock AJ. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16(2):226-35.
33. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998 5;279(15):1181-6.
34. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD002314.
35. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(6):655-8.

VIDEOCASSETTE/DVD CONFRONTI IN PEDIATRIA 2004

1. Broncopneumologia: non solo asma F.M. de Benedictis, G. Longo - **2. Dermatologia: gli inestetismi** E. Bonifazi, M. Cutrone - **3. Epato-**
logia: le epatiti L. Zancan, G. Maggiore - **4. Il difetto di immunità: quando pensarci, come non sbagliare** L.D. Notarangelo, P. Macchia -
5. Ginecologia pediatrica: i dubbi del pediatra V. Bruni, G. Tonini - **6. Chirurgia pediatrica: i dubbi del pediatra** J. Schleef, M. Rivosecchi
7. Medicina legale P. Benciolini, F. Costantinides - **8. Odontostomatologia pediatrica: non solo un problema di denti** E. Bernkopf, G. Cla-
 rich - **9. Pediatria d'urgenza: ustioni, ferite, avvelenamenti e altro** A. Vitale, G. Messi - **10. Genetica: quando, come e perché** A. Amoro-
 so, R. Tenconi - **11. ECM: i crediti del diavolo?** (Tavola rotonda) F. Campello, G. Tosolini, P. Becherucci, D. Faraguna, S. Castelli, A. Ventura

Il costo di una videocassetta/DVD è di Euro 33 (comprensivo di IVA e spese postali)

È possibile visionare e acquistare (anche con pagamento on line usando la carta di credito) tutti i titoli sopra citati, nonché tutti i titoli delle edizioni passate del congresso Confronti in Pediatria a partire dall'anno 1997, collegandosi al sito www.quickline.it alla sezione *Eventi e Congressi*

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline
 Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839
 Versamento su c/c postale n. 36024982 (specificando la causale) intestato a Quickline

Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste Tel 040 773737-363586 Fax 040 7606590 e-mail: congressi@quickline.it