

I corticosteroidi nelle malattie respiratorie: certezze e dubbi 60 anni dopo

Seconda parte

FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS¹, FABRIZIO FRANCESCHINI¹, ROBERTO BUDASSI², ALESSANDRO CAPOLONGO², COSTANTINO GOBBI², ARCANGELA GUERRIERI², CESARE MIGLIORI², ANNA NOBILINI², CLAUDIA PASQUALINI¹

¹SOD Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

²Pediatria di famiglia, Regione Marche

L'utilizzo dei corticosteroidi è molto frequente nella pratica clinica, sia ambulatoriale che ospedaliera. In Italia, in particolare, è documentato un eccesso di prescrizione per molte malattie respiratorie, in mancanza di una chiara e documentata evidenza di efficacia. L'articolo riporta una disamina molto puntuale, evidence based, delle condizioni cliniche che possono trarre un sicuro vantaggio dall'utilizzo di questa importante classe di farmaci e di altre in cui l'uso degli steroidi è controverso o inutile.

ABBREVIAZIONI

API	Indice predittivo per asma
CS	Corticosteroidi
CSS	Corticosteroidi per via sistemica
CSI	Corticosteroidi per via inalatoria
CSO	Corticosteroidi orali
LABA	Beta-agonisti "long acting"
MDI	Metered-Dose Inhaler
BPD	Displasia broncopolmonare
ABPA	Aspergilliosi broncopolmonare allergica
TB	Tubercolosi

INDICAZIONI CLINICHE

I corticosteroidi (CS) somministrati per via sistemica (CSS) o inalatoria (CSI) sono comunemente utilizzati nel trattamento di molte malattie respiratorie. Per alcune di esse l'efficacia dei CS è ampiamente accertata, per altre mancano tuttora dati sicuri, e l'uso da parte della classe medica è spesso dominato dall'incertezza e da un certo empirismo. Vengono di seguito discusse le principali malattie in cui può essere prevista l'utilizzazione dei CS.

CORTICOSTEROIDS IN RESPIRATORY DISEASES: CERTAINTIES AND DOUBTS 60 YEARS LATER (Second part)

(Medico e Bambino 2012;31:652-659)

Key words

Corticosteroids, Respiratory diseases, Children, Clinical evidence, Review

Summary

Corticosteroids are anti-inflammatory drugs which are used in many pulmonary conditions, either systemically or by inhalation. Corticosteroids have a proven beneficial role in asthma, croup, allergic bronchopulmonary aspergillosis and subglottic hemangioma. In some conditions, such as bronchiolitis, cystic fibrosis and bronchopulmonary dysplasia, their use is controversial and is not recommended routinely. In other conditions, such as tuberculosis, interstitial lung disease, acute lung aspiration and acute respiratory distress syndrome, corticosteroids are often used empirically despite the lack of clear evidence in their favour. There is obvious concern about adverse effects, especially growth and adrenal suppression, induced by systemic corticosteroids in children. These effects have been reduced, but not eliminated with the use of the inhaled route. Physicians should always weigh the benefits against the potential detrimental effects of corticosteroids and the available protocols should be strictly followed in clinical practice.

ASMA

Trattamento a lungo-termine

I CSI sono i farmaci antinfiammatori più efficaci nel trattamento dell'asma persistente (Box 1). La loro somministrazione regolare permette il controllo dei sintomi, limita la frequenza delle esacerbazioni e il numero dei ricoveri, migliora la qualità della vita e la funzionalità polmonare, ri-

duce l'iperreattività bronchiale e i marker di flogosi¹. Il controllo dei sintomi e il miglioramento della funzionalità polmonare si ottengono in genere nello spazio di 1-2 settimane, ma sono necessari tempi più lunghi per la riduzione della reattività bronchiale e degli indici di infiammazione^{2,3}. Nonostante la loro notevole efficacia clinica, i CSI non consentono la guarigione dell'asma, e alla loro sospensione

Box 1 - TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASMA

- I CSI sono i farmaci antinfiammatori di prima scelta nel trattamento dell'asma persistente.
- Nella maggior parte dei casi l'asma può essere controllata con dosi medio-basse di CSI.
- I diversi CSI in commercio hanno un'efficacia identica, a dosi equipotenti.
- Lo schema SMART è una strategia promettente, ma da validare ulteriormente in età pediatrica.
- In pazienti con asma stabile l'uso combinato di beclometasone e salbutamolo in occasione delle riacutizzazioni può essere considerato una strategia step-down efficace e sicura.

ne può seguire un progressivo peggioramento clinico e funzionale⁴. Tale caratteristica suggerisce di non interrompere bruscamente il trattamento con i CSI, ma di modulare la terapia sulla base del controllo clinico.

Poiché la risoluzione spontanea dell'asma fa parte della sua storia naturale, nei pazienti in cui la malattia è completamente controllata da basse dosi di CSI può essere giustificato il tentativo di una somministrazione intermittente, permettendo in tal modo di risparmiare farmaci potenzialmente non necessari⁵. Sulla base di questo razionale, l'uso combinato di beclometasone e salbutamolo per via inalatoria durante le riacutizzazioni è stato recentemente proposto come una strategia efficace e sicura in bambini con asma controllato⁶.

In bambini in età scolare con asma non controllato dai soli CS, l'uso della combinazione budesonide/formoterolo (80/4,5 µg con aerosol pressurizzato predosato - MDI, *Metered-Dose Inhaler*) come terapia di mantenimento e come inalazione addizionale in caso di bisogno (SMART, *Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) riduce la frequenza delle esacerbazioni rispetto alla somministrazione della stessa dose di budesonide/formoterolo come mantenimento e di terbutalina al bisogno, oppure di una dose quadrupla di budesonide (320 µg) come mantenimento e di terbutalina al

bisogno⁷. Questo tipo di approccio farmacologico è molto promettente, ma necessita di ulteriori dati a sostegno in età pediatrica.

La preoccupazione sui possibili effetti collaterali con l'uso prolungato dei CSI ha indotto alla crescente utilizzazione dei CSI in combinazione con i beta-agonisti "long-acting" (LABA) nel trattamento dell'asma persistente. Uno studio recente ha evidenziato che tale associazione farmacologica era stata prescritta a circa il 25% dei bambini che in precedenza non avevano ottenuto alcuna prescrizione di CSI, bypassando in tal modo le raccomandazioni delle linee guida internazionali che prevedono l'uso dei LABA solo in caso di mancato controllo con i soli CSI⁸. Questo tipo di approccio farmacologico non ha dati scientifici a sostegno e deve essere pertanto scoraggiato.

Un recente studio "pragmatico" di non inferiorità ha evidenziato che l'efficacia del montelukast è sovrapponibile a quella dei CSI nel trattamento dell'asma persistente lieve⁹. Poiché molteplici studi dimostrano la superiorità dei CSI rispetto a qualsiasi altro farmaco, tale risultato da solo non mette in seria discussione il ruolo dei CSI come farmaci di prima scelta per il trattamento dell'asma.

Esiste un'ampia variabilità tra i diversi CSI, in termini di lipofilia, deposito polmonare e caratteristiche farmacodinamiche¹⁰. Poiché la curva dose-risposta dei CSI è relativamente piatta (*Figura 1*), benefici significativi si osservano già con dosi medio-basse; un aumento del dosaggio comporta in genere solo un minimo miglioramento aggiuntivo¹¹. I CSI a particelle ultrafini come il beclometasone-HFA e la ciclesonide hanno un'ef-

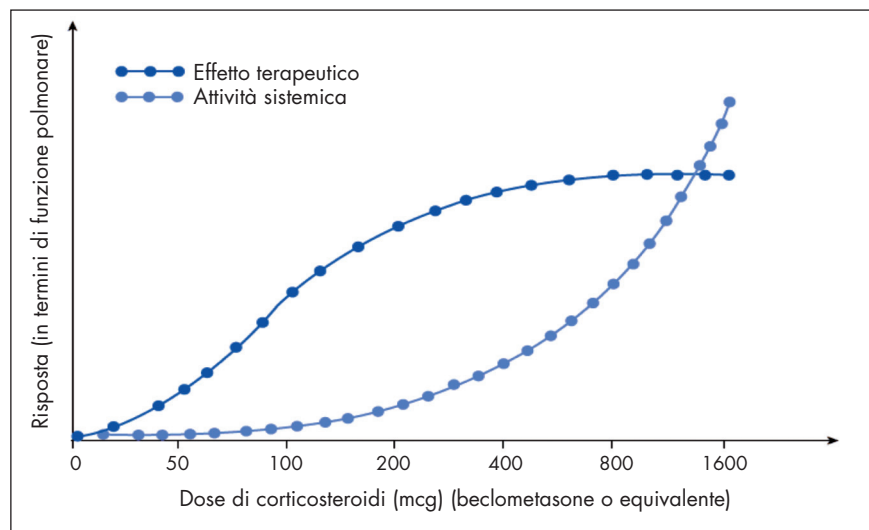


Figura 1. Curva dose-risposta dei corticosteroidi per via inalatoria.

CORTICOSTEROIDI INALATORI: DOSI EQUIVALENTI (mcg)

Corticosteroidi	Dose bassa	Dose media	Dose elevata
Beclometasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonide	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Ciclesonide	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Flunisolide	500 - 750	> 750 - 1250	> 1250
Fluticasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Mometasone	100 - 200	> 200 - 400	> 400

*Le dosi equivalenti dovrebbero essere valutate in base alle caratteristiche fisiche del farmaco, del sistema di erogazione e del tipo di propellente utilizzato nei pMDI.

Tabella 1

ficacia paragonabile al fluticasone propionato e a una dose doppia di budesonide o di beclometasone-CFC. Al momento non c'è evidenza scientifica di una più efficace risposta clinica delle nuove preparazioni commerciali, a ogni età. Le dosi equivalenti in età pediatrica dei diversi CSI disponibili in commercio sono riportate nella *Tabella I*.

Un trattamento prolungato con corticosteroidi orali (CSO) è raramente necessario per l'asma in età pediatrica. Nei pochi casi gravi in cui una simile modalità si rende necessaria, la dose dovrebbe essere ridotta a quella minima efficace, da somministrare preferibilmente al mattino a giorni alterni.

Asma acuto

La valutazione dell'efficacia dei CS nell'asma acuto è stata oggetto di numerosi studi negli ultimi venti anni, sia in dipartimenti di emergenza che a domicilio (*Box 2*). Una recente meta-analisi di 12 studi randomizzati controllati (RCT) condotti in *Pronto Soccorso* (PS)¹² ha dimostrato l'efficacia dei CSS in aggiunta ai broncodilatatori su diversi parametri clinici e funzionali: sintomi, saturazione arte-

riosa di ossigeno, funzionalità polmonare, frequenza dei ricoveri, durata della degenza, recidive. I dati provenienti dai vari studi eseguiti in età pediatrica possono essere così sintetizzati:

- il miglioramento clinico-funzionale solitamente si evidenzia dopo alcune ore;
- i benefici sono maggiori nei bambini con asma grave e in quelli che non hanno ricevuto CS prima dell'accesso in PS;
- non esistono sostanziali differenze di risposta tra la via orale e quella parenterale;
- dosi elevate di CSS non forniscono necessariamente una risposta migliore della dose standard;
- a dosi equipotenti, non esistono sostanziali differenze di efficacia tra farmaci diversi.

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia dei CSS in pazienti con crisi asmatica in *ambiente extra-ospedaliero*. Un breve ciclo con CSO in associazione ai broncodilatatori migliora i sintomi e la funzionalità respiratoria e riduce l'uso di risorse sanitarie in bambini trattati a domicilio¹³ o in ambulatorio¹⁴. La somministrazione di una dose giornaliera di desametasone orale per 2 giorni ha inoltre mostrato un'efficacia pari e meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione giornaliera di prednisone per 5 giorni¹⁵.

I CSS non sono necessari per il trattamento di attacchi lievi, che sono sensibili ai soli broncodilatatori. Il loro utilizzo è invece obbligatorio in pazienti con crisi asmatiche rapidamente progressive, e/o in quelli con storia di precedenti ricoveri in unità di terapia intensiva, e/o in trattamento regolare con CSI¹⁶. In considerazione dei tempi non immediati per ottenere la risposta clinica, i CSS dovrebbero essere introdotti precocemente nel trattamento di una crisi asmatica la cui gravità ne contempla l'utilizzo. La dose giornaliera di 1-2 mg/kg di prednisone va suddivisa in 2-3 somministrazioni. In quanto dotato di lunga emivita, il desametasone potrebbe essere somministrato in una unica dose giornaliera, ma in tal caso bisogna porre

attenzione al rischio di vomito che può pregiudicare l'assorbimento del farmaco. In genere è sufficiente un trattamento di 3-10 giorni; entro questi limiti temporali la terapia può essere interrotta bruscamente senza problemi particolari¹⁷.

La notevole efficacia dei CSS nell'asma acuto ha indotto i ricercatori a valutare se anche i CSI fossero dotati di un identico effetto. Una meta-analisi di 17 RCT (11 in età pediatrica) effettuati in PS¹⁸ ha evidenziato che la somministrazione ripetuta (solitamente ogni 30 minuti) di CSI a dosi elevate riduce il rischio di ospedalizzazione dopo 2-4 ore di trattamento, ma l'effetto sui sintomi e sulla funzionalità polmonare è modesto.

Alcuni studi hanno paragonato i CSI ad alte dosi ai CSS nel trattamento dell'asma acuto. Nelle crisi lievi-moderate il fluticasone (1 mg x 2 volte/die con MDI) è risultato efficace come il prednisolone per os¹⁹, ma con costi notevolmente superiori. I CSS sono invece molto più efficaci nelle forme più gravi²⁰. I dati al momento disponibili sono insufficienti per raccomandare la via inalatoria in alternativa o in aggiunta alla via sistemica nel trattamento dell'asma acuto.

Un trattamento breve con CSO o più prolungato con CSI va sempre prescritto al momento della dimissione di un paziente con asma acuto, in quanto riduce il rischio di recidiva²¹.

Box 2 - ASMA ACUTO

- I CSS dovrebbero essere introdotti precocemente nel trattamento dell'asma acuto, se contemplati.
- La somministrazione orale e quella parenterale dei CSS sono parimenti efficaci.
- Non esistono sostanziali differenze nella risposta ai vari CSS.
- La dose giornaliera suggerita di prednisone/prednisolone è 1-2 mg/kg, fino a max 40 mg, da suddividere in 2-3 somministrazioni.
- La durata consigliata è 3-10 giorni, in base alla gravità della crisi e alla risposta clinica.
- Per trattamenti di durata inferiore a 10 giorni i CSS possono essere interrotti bruscamente.
- La somministrazione dei CSI ad alte dosi in alternativa o in associazione ai CSS non è raccomandata.
- I CSI dovrebbero essere sempre prescritti in fase di dimissione per asma acuto.

Box 3 - WHEEZING PRESCOLARE

- La somministrazione dei CSO per un episodio acuto dovrebbe essere limitata ai bambini con sintomi gravi che non rispondono ai broncodilatatori e a quelli con API positivo. I genitori non dovrebbero essere lasciati liberi di somministrare i CSO su loro scelta.
- La somministrazione intermittente di CSI ad alte dosi va considerata su base individuale, particolarmente ai bambini con API positivo.
- Il trattamento regolare con CSI non è efficace nel prevenire il wheezing virale episodico.
- Il trattamento regolare con CSI ha una buona efficacia nel prevenire il wheezing da fattori multipli.

WHEEZING PRESCOLARE

Una Task Force europea ha recentemente descritto due fenotipi di wheezing nei bambini in età prescolare (Box 3), il wheezing virale episodico (*episodic viral wheeze*) e il wheezing da fattori multipli (*multiple trigger wheeze*)²². Poiché sia la somministrazione intermittente con i CSI in bambini con wheezing ricorrente durante gli episodi acuti (budesonide 400 mcg/die con MDI x 2 settimane - studio PAC)²³ sia il trattamento continuativo (fluticasone 200 mcg/die con MDI per 1 anno- studio PEAK²⁴ e studio IFWIN²⁵) sono risultati inefficaci nel prevenire la progressione del wheezing verso l'asma, il trattamento farmacologico va sostanzialmente finalizzato al controllo dei sintomi. Dal punto di vista teorico, questo obiettivo può essere realizzato trattando i singoli episodi acuti oppure adottando una terapia "profilattica".

Trattamento degli episodi acuti

Il trattamento del wheezing acuto in età prescolare si è tradizionalmente basato su quello adottato per l'asma e in questo contesto i CSS ne hanno costituito un importante presidio farmacologico. Alcuni studi iniziali avevano mostrato un modesto effetto da parte dei CS, per os o per via intramuscolare, sui sintomi, i tempi di permanenza in PS e la durata della degenza. Recenti RCT su casistiche più ampie hanno messo in forte discussione i precedenti risultati: la somministrazione precoce di prednisolone per os (1 mg/kg/die x 5 giorni) in bambini con wheezing acuto a domicilio²⁶ o in PS²⁷ non ha infatti evidenziato benefici clinici significativi. Alla luce di questi dati, i CSO non vanno prescritti in maniera indiscriminata per tutti i bambini con wheezing acuto, ma sono da considerare solo in quelli con sintomi gravi che non rispondono a un intenso trattamento con broncodilatatori, soprattutto se hanno caratteristiche suggestive di asma allergico (ad esempio wheezing multi-trigger, eczema, storia familiare di asma). Risulta comunque urgente effettuare una metanalisi per verificare se esiste un sot-

togruppo di pazienti con wheezing acuto che risponde meglio ai CS.

Poiché cicli ripetuti di CSO possono produrre importanti effetti collaterali, valutare la potenziale efficacia dei CSI nel wheezing acuto è apparsa una iniziativa più che ragionevole. Nello studio PAC²³ l'uso intermittente (limitatamente alla durata dell'episodio acuto!) di budesonide a dosi standard (200 µg x 2 volte /die con MDI) non ha prodotto alcun beneficio sul controllo dei sintomi in bambini con indice predittivo per asma (API) positivo. Diversi RCT hanno invece valutato gli effetti della somministrazione intermittente di CSI a dosi elevate. La nebulizzazione di budesonide (1 mg x 2 volte/die) iniziata alla prima comparsa dei sintomi di raffreddamento e proseguita per 7 giorni ha indotto una significativa riduzione della gravità dei sintomi respiratori senza alcun effetto avverso sulla crescita: i benefici erano evidenti solo nei bambini con API positivo²⁸. Questa modalità di somministrazione intermittente ha mostrato un'efficacia identica alla nebulizzazione regolare di budesonide (0,5 mg alla sera), ma con il vantaggio di una dose totale erogata durante lo studio notevolmente inferiore²⁹. Un risultato simile è stato ottenuto paragonando la nebulizzazione intermittente (decisa in base al giudizio dei genitori) di beclometasone dipropionato (800 µg) a una dose identica del farmaco somministrata in maniera regolare a bambini con wheezing acuto ricorrente non stratificati per il rischio di asma³⁰. L'uso di fluticasone a dosi molto elevate (750 µg x 2 volte/die con MDI per 10 giorni) ha comportato una minore utilizzazione dei CSO per il controllo delle esacerbazioni, ma a scapito di importanti effetti collaterali³¹. Alla luce di quanto sopra, la terapia intermittente con CSI ad alte dosi e tali da non indurre effetti collaterali si propone come una strategia interessante per i bambini con wheezing acuto, in particolare per quelli con API positivo.

Trattamento regolare "profilattico"

Una revisione sistematica sull'uso regolare dei CSI per la prevenzione del *wheezing episodico virale*³³ ha iden-

tificato un solo studio di qualità elevata: il trattamento con budesonide (400 µg/die con MDI) per quattro mesi non ha mostrato alcun effetto sui sintomi, l'uso aggiuntivo di CSO e i ricoveri in ospedale³².

I CSI risultano invece più efficaci nel trattamento del *wheezing da fattori multipli*. Due recenti revisioni sistematiche^{33,34}, pur evidenziando i molti limiti insiti nei vari studi (selezione dei pazienti, modalità di somministrazione dei farmaci, dosi utilizzate ecc.), hanno infatti concluso che il trattamento continuativo con i CSI riduce la durata dei sintomi (circa 5% vs placebo) e il numero delle esacerbazioni acute, ma non modifica i ricoveri. In bambini con wheezing ricorrente ad alto rischio di sviluppare asma, alcuni fattori come la gravità clinica, la sensibilizzazione ad aeroallergeni e il sesso maschile sono risultati predittivi di una risposta particolarmente favorevole ai CSI³⁵. Pertanto la scelta del trattamento va individualizzata.

BRONCHIOLITE

La bronchiolite è una malattia molto comune nella prima infanzia e ampiamente studiata sotto il profilo farmacologico (Box 4). Purtroppo, alcune differenze internazionali nella definizione della malattia rendono difficile il confronto tra i vari studi. Il riconosciuto ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della bronchiolite ha costituito uno stimolo naturale per indurre a verificare l'effetto terapeutico dei CS. Una recente metanalisi di 17 RCT³⁶ ha concluso che i CSS e i CSI non hanno alcun effetto sul decorso della malattia e non riducono la ricorrenza del wheezing post-bronchiolite.

Box 4 - BRONCHIOLITE

- I CSS non devono essere utilizzati nel trattamento di routine, ma vanno riservati solo a pazienti molto gravi o ventilati meccanicamente.
- La somministrazione dei CSS o CSI durante la fase acuta non previene la ricorrenza del wheezing post-bronchiolite.

Un solo studio ha dimostrato l'efficacia del desametasone ev (0,15 mg/kg ogni 6 ore per 48 ore) in bambini con bronchiolite grave ventilati meccanicamente³⁷. Le recenti linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* concludono che i CSS non dovrebbero essere utilizzati nel trattamento di routine della bronchiolite³⁸.

Recentemente la somministrazione di desametasone per os (1 mg/kg all'ingresso, 0,6 mg/kg/die per i successivi 5 giorni) e adrenalina per nebulizzazione (3 ml x 2 dosi) in PS ha mostrato maggiore efficacia nel ridurre il numero dei ricoveri e la durata di alcuni sintomi rispetto ai farmaci somministrati singolarmente³⁹. In considerazione del modesto effetto statistico dello studio (11 pazienti da trattare per prevenire un ricovero) e degli effetti avversi che dosi così elevate di desametasone potrebbero indurre sullo sviluppo cerebrale e polmonare in bambini della prima infanzia, tale tipo di trattamento è difficilmente proponibile nella pratica clinica.

CROUP

Nel corso degli anni moltissimi studi hanno valutato l'effetto dei CS sul croup utilizzando farmaci, dosaggi e vie di somministrazione diversi (*Box 5*). Non esistono dubbi sulla efficacia

Box 5 - CROUP

- Tutti i bambini con croup devono essere trattati con un CS.
- I farmaci consigliati sono il desametasone (0,15-0,30 mg/kg per os o im) o la budesonide (2 mg per nebulizzazione); il betametasone (stesse dosi del desametasone) può rappresentare una alternativa.
- Solitamente è sufficiente una sola dose, indipendentemente dalla via prescelta.
- Non esistono sostanziali differenze di efficacia tra desametasone e budesonide, ma la via orale è preferibile per la facilità di somministrazione e il minor costo.
- L'associazione di desametasone e budesonide non è raccomandata.

dei CS nel trattamento del croup. Una recente metanalisi ha infatti confermato la capacità dei CS, sia in forma sistemica che per inalazione, di migliorare i sintomi e ridurre l'uso di adrenalina, i tempi di permanenza in PS, i ricoveri e le intubazioni⁴⁰. La molteplicità dei dati sull'argomento permette di effettuare le seguenti conclusioni:

- il farmaco maggiormente utilizzato per via sistemica (orale o intramuscolare) è il desametasone;
- la dose di desametasone ottimale è 0,15-0,30 mg/kg, in unica somministrazione;
- non esistono sostanziali differenze di efficacia tra la via orale e quella intramuscolare per il desametasone;
- non esistono sostanziali differenze di efficacia tra desametasone e betametasone;
- la budesonide per nebulizzazione alla dose di 2 mg in unica somministrazione ha un'efficacia pari al desametasone;
- l'aggiunta della budesonide al desametasone non apporta ulteriori benefici.

La budesonide è più costosa del desametasone, ma la somministrazione potrebbe essere preferibile in bambini con attacchi ricorrenti di croup allo scopo di ridurre i possibili effetti collaterali dei CSS.

DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

La displasia broncopolmonare (BPD) è la complicanza più grave della nascita pretermine (*Box 6*). In considerazione del ruolo riconosciuto all'infiammazione delle vie aeree nella fisiopatologia della BPD, gli effetti della somministrazione dei CSS a varia distanza di tempo dalla nascita sono stati studiati in ampie casistiche di bambini pretermine con insufficienza respiratoria.

Relativamente alla *somministrazione postnatale precoce* (≤ 7 giorni) sono stati effettuati 20 RCT con desametasone e 8 RCT con idrocortisone^{41,42}. Il trattamento con desametasone facilita l'estubazione e riduce il rischio di morte per malattia polmonare croni-

Box 6 - DISPLASIA BRONCOPOLMONARE

- Il trattamento precoce con desametasone non è raccomandato per la prevenzione della displasia broncopolmonare (BPD).
- Il trattamento tardivo con desametasone va riservato a bambini con difficoltà ad essere svezzati dal ventilatore; la dose e la durata della somministrazione dovrebbero essere ridotte al minimo.
- Il trattamento con CSI non è raccomandato per la prevenzione della BPD.

ca, la persistenza del dotto arterioso pervio e la retinopatia grave, ma induce importanti effetti avversi quali sanguinamento e perforazione gastro-intestinale, iperglicemia, ipertensione, aumentato rischio di paralisi cerebrale. Alla luce di questi dati il trattamento precoce con i CSS non è raccomandato per prevenire la BPD.

Relativamente alla *somministrazione postnatale tardiva* (> 7 giorni) sono stati effettuati 19 RCT con desametasone⁴³. Il trattamento riduce la mortalità neonatale, i fallimenti dell'estubazione e lo sviluppo di BPD, ma a costo di importanti complicanze quali iperglicemia e ipertensione. Alla luce di questi dati si ritiene prudente riservare l'utilizzo tardivo del desametasone solo ai bambini che hanno difficoltà ad essere svezzati dal ventilatore, prestando comunque molta attenzione a ridurre al minimo la dose e la durata del trattamento.

L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda di porre molta attenzione nel bilanciare potenziali rischi e benefici con l'uso dei CSS⁴⁴. Una recente strategia terapeutica con dosi molto basse di desametasone (0,05 mg/kg/die) in bambini pretermine dipendenti dal ventilatore ha indotto un'estubazione precoce e un rapido miglioramento della funzionalità polmonare, senza provocare effetti collaterali significativi⁴⁵. Tale interessante modalità terapeutica va comunque confermata da altri studi.

La capacità dei CSI di prevenire o ridurre la BPD in bambini pretermine è stata oggetto di diversi studi clinici ne-

gli ultimi anni. Una recente metanalisi di 11 RCT⁴⁶ non ha mostrato alcuna efficacia da parte di questi farmaci erogati per nebulizzazione. È attualmente in corso uno studio internazionale multicentrico (NEuroSIS) che prevede la somministrazione precoce di budesonide tramite MDI e distanziatore⁴⁷.

FIBROSI CISTICA

Il processo infiammatorio è evidenziabile molto precocemente nella fibrosi cistica (FC) ed è progressivamente aggravato dalle esacerbazioni polmonari (Box 7). In considerazione del ruolo della flogosi nella fisiopatologia della FC, la terapia con CS è stata considerata un approccio razionale per rallentare il deterioramento della funzionalità polmonare⁴⁸. Una *Cochrane review* ha identificato 3 RCT a lungo termine con CSO⁴⁹. La somministrazione di prednisone 1-2 mg/kg a giorni alterni ha rallentato la progressione del danno polmonare in pazienti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, a scapito però di importanti effetti avversi quali cataratta e rallentamento della crescita⁵⁰. L'utilizzo a lungo termine di CSO in pazienti con FC non è generalmente raccomandato.

Allo scopo di migliorare il rapporto rischio/beneficio è stato proposto di limitare l'uso dei CSS al solo trattamento delle esacerbazioni respiratorie. I risultati degli studi non sono uniformi, ma la somministrazione di metilprednisolone ad alte dosi per 3 giorni in bambini con grave esacerbazione respiratoria è risultata efficace e sicura⁵¹.

Sulla falsariga di quanto avvenuto

per altre malattie, anche per la FC è stata rivolta un'attenzione crescente all'effetto della somministrazione regolare di CSI. I dati di un'aggiornata *Cochrane review* su 13 RCT⁵² non mostrano un sostanziale beneficio di tali farmaci ma indicano un possibile rallentamento della crescita staturale. I dati del registro FC del Nord America evidenziano che il trattamento prolungato con CSI si associa a un rallentato declino della funzionalità polmonare, ma a costo di una crescita rallentata e di un aumentato consumo di farmaci antidiabetici⁵³. Una commissione di esperti della *Cystic Fibrosis Foundation* si è recentemente espressa contro l'utilizzo dei CSI come agenti antinfiammatori nei pazienti che non presentano asma o aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)⁵⁴.

ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA

L'ABPA (Box 8) è caratterizzata dalla presenza di asma, eosinofilia periferica, elevati livelli di IgE totali, opacità polmonari transitorie, bronchiectasie, positività del prick test e/o elevati livelli di IgE specifiche per *Aspergillus fumigatus*. La terapia dell'ABPA ha due principali obiettivi: l'attenuazione dell'infiammazione - che richiede l'uso dei CS - e la riduzione dello stimolo antigenico derivante dalla colonizzazione fungina responsabile dell'attivazione immunitaria, per cui sono utilizzati gli agenti antifungini.

I CSS sono il cardine farmacologico del trattamento dell'ABPA. Sono stati raccomandati differenti schemi di trattamento, variabili da protocolli molto aggressivi a un approccio più conservativo⁵⁵. La tossicità della somministrazione prolungata dei CSO ha indotto a

individuare trattamenti altrettanto efficaci ma più sicuri. Cicli mensili di metilprednisolone ad alte dosi (10-15 mg/kg/dose/die ev per 3 giorni) in associazione con l'itraconazolo hanno permesso di ottenere un buon controllo della malattia senza importanti effetti collaterali⁵⁶.

Dosi elevate di CSI sono state utilizzate con successo in sostituzione dei CSO nella fase di mantenimento dell'ABPA⁵⁷. Recentemente la nebulizzazione di budesonide (1 mg x 2 volte/die) e amfotericina B (5 mg x 2 volte/die) è risultata sicura ed efficace nel trattamento dell'ABPA in pazienti con FC⁵⁸.

TUBERCOLOSI

La terapia con CS può essere considerata nel trattamento di alcune specifiche complicanze polmonari della tubercolosi (TB)⁵⁹. Una recente revisione sistematica di 6 RCT in pazienti con pleurite tubercolare ha evidenziato che l'uso dei CSS in associazione ai farmaci antitubercolari induce un più precoce riassorbimento del liquido pleurico e riduce l'ispessimento residuo della pleura; i dati sono tuttavia insufficienti per raccomandare l'uso di routine dei CS in questa condizione⁶⁰. In pazienti con TB polmonare avanzata i CSS hanno determinato un miglioramento clinico e radiologico, ma senza un effetto apprezzabile sulla negativizzazione culturale dell'espettorato⁶¹. I linfonodi mediastinici interessati dal processo tubercolare possono comprimere i bronchi e indurre complicanze quali l'atelectasia e la perforazione bronchiale. La somministrazione di prednisone (1-2 mg/kg/die) per alcune settimane può limitare la formazione di tessuto di granulazione ed essere di supporto ai farmaci antitubercolari nella risoluzione del processo infiammatorio⁵⁹.

ALTRE CONDIZIONI

Il trattamento con CS è stato oggetto di studio in altre malattie respiratorie meno comuni, di cui si riportano sinteticamente i risultati.

Box 7 - FIBROSI CISTICA

- L'uso dei CSO per periodi prolungati, anche a giorni alterni, non è raccomandato.
- Brevi cicli di metilprednisolone ad alte dosi per via endovenosa possono essere previsti in bambini con grave esacerbazione respiratoria.
- La somministrazione regolare dei CSI va considerata solo in pazienti con asma o ABPA.

Box 8 - ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA

- I CSS sono il trattamento principale dell'ABPA.
- Brevi cicli di metilprednisolone ad alte dosi sono efficaci e generalmente meglio tollerati dei CSO.

- La somministrazione di desametasone nei neonati e nei bambini **prima dell'estubazione** riduce il rischio di ostruzione delle vie aeree post-estubazione⁶².
- Nell'**emangioma subglottico** i CS possono avere un ruolo adiuvante il trattamento laser o il propranololo orale⁶³.
- Nella **discinesia ciliare primitiva**⁶⁴, nelle **pneumopatie interstiziali**⁶⁵, nella **sindrome da distress respiratorio acuto**⁶⁶ e nell'**aspirazione polmonare**⁶⁷ non ci sono dati certi a favore dell'efficacia e della sicurezza dei CS.
- La somministrazione regolare di steroidi inalatori per via nasale è risultata efficace nel migliorare i **disturbi respiratori del sonno**, verosimilmente come conseguenza dell'effetto benefico di questi farmaci sulla ipertrofia adenoidea⁶⁸.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Fernando Maria de Benedictis

e-mail:

debenedictis@ospedaliriuniti.marche.it

Bibliografia

1. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:12-23.
2. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2 agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
3. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Köring C, Pasqualoni B, Buffer P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Resp J* 2002;19:1015-9.
4. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
5. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma. *Arch Dis Child* 2008;93:654-9.
6. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as

rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.

7. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
8. Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, McLay JS. Changes in primary care prescribing patterns for paediatric asthma: a prescribing database analysis. *Arch Dis Child* 2012;97:521-5.
9. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-707.
10. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009;43:519-27.
11. Zhang L, Axelsson I, Chung M, Lau J. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2011;127:129-38.
12. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002178.
13. Vuillermin PJ, Robertson CF, Carlin JB, Brennan SL, Biscan MI, South M. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843.
14. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987;110:627-33.
15. Qureshi F, Zarutsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 2001;139:20-6.
16. Scarfone RJ, Friedlaender E. Corticosteroids in acute asthma: past, present, and future. *Pediatr Emerg Care* 2003;19:355-61.
17. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of "abrupt stopping" with "tailing off" oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med* 1995;89: 101-4.
18. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002308.
19. Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000;94:1206-14.
20. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343:689-94.
21. Blais L, Ernst P, Boivin JF, Suissa F. Inhaled corticosteroids and the prevention of readmission to hospital for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:126-32.
22. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J* 2008;

- 32:1096-110.
23. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
24. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
25. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2005;354:1985-97.
26. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
27. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
28. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;123:1127-35.
29. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier L, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2011;365:1990-2001.
30. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheezing preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
31. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
32. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995;72:317-20.
33. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:407-20.
34. 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* 2007;123:e519-e525.
35. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123: 1077-82.
36. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD004878.
37. van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003;58: 383-7.
38. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of

- bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
39. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epi-nephine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-89.
40. Russell K, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD00-1955.
41. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:217-24.
42. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:111-7.
43. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:289-96.
44. Watterberg KL; American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement- postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-8.
45. Yates HL, Newell SJ. Minidex: very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F190-4.
46. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birthweight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001969.
47. Bassler D, Halliday HL, Plavka R, et al. The Neonatal European Study of Inhaled Steroids (NEUROSIS): An EU-Funded International Randomised Controlled Trial in Pre-term Infants. *Neonatology* 2010;97:52-5.
48. Balfour-Lynn IM. Anti-inflammatory approaches to cystic fibrosis airways disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:522-8.
49. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000407.
50. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000;342:851-9.
51. Ghdifan S, Courdec L, Michelet I, Leguillon C, Masseline B, Marguet C. Bolus methylprednisolone efficacy for uncontrolled exacerbations of cystic fibrosis in children. *Pediatrics* 2010;125:e1259-64.
52. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001915.
53. Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, et al. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008;153:746-51.
54. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69.
55. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
56. Cohen-Cymerknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:253-7.
57. Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993;103:1614-7.
58. Laoudi Y, Paolini J-B, Grimfed A, Just J. Nebulised corticosteroid and amphotericine B: an alternative treatment for ABPA? *Eur Resp J* 2008;31:908-9.
59. Cunha BA. Pulmonary tuberculosis and steroids. *Chest* 1995;107:1486-7.
60. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001876.
61. Smego RA, Ahmed N. A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:208-13.
62. Markovitz BP, Randolph AG, Khemani RG. Corticosteroids for the prevention and treatment of postextubation stridor in neonates, children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD001000.
63. Truong MT, Perkins JA, Messner AH, Chang KW. Propranolol for the treatment of airway hemangiomas: a case series and treatment algorithm. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1043-8.
64. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136-40.
65. Bush A, Nicholson A. Paediatric Interstitial Lung Disease. In: du Bois R, Richeldi L (Eds). *Interstitial Lung Disease*. *Eur Respir Mon* 2008;46:319-54.
66. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009;37:2448-54.
67. de Benedictis FM, Carnielli VP, de Benedictis D. Aspiration lung disease. *Pediatr Clin North Amer* 2009;56:173-90.
68. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kalampouka E, et al. Nasal corticosteroids for children with snoring. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:161-7.