

Novità sui corticosteroidi inalatori in pediatria

Inhaled steroids in pediatrics: which news?

Valentina Agnese Ferraro¹, Valeria Caldarelli²

¹Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

²Struttura Complessa di Pediatria, Arcispedale S. Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia-IRCCS

Corrispondenza: Valeria Caldarelli **e-mail:** vale.caldarelli@gmail.com

Riassunto: I corticosteroidi inalatori (CSI) rappresentano la terapia di elezione nel *wheezing* in età prescolare e nell'asma in pediatria. Nel *wheezing* ricorrente o persistente in età prescolare il trattamento di prima scelta è l'utilizzo dei CSI, raccomandati da tutte le principali LG, anche se per il momento ancora senza unanimità relativamente al dosaggio. Nell'asma il trattamento con CSI si basa sullo stadio di gravità dell'asma e sul controllo dei sintomi. Oltre all'utilizzo dei CSI nel paziente asmatico come terapia continuativa, nelle più recenti linee guida i CSI sono diventati una terapia cardine anche in acuto in associazione ai broncodilatatori. Nell'articolo approfondiremo le novità relative alla terapia con CSI sia nel *wheezing* che nell'asma, facendo riferimento alle più recenti linee guida internazionali.

Parole chiave: corticosteroidi inalatori (CSI), *wheezing*, asma, terapia.

Summary: Inhaled corticosteroids (CSI) are the milestones in therapeutic approach in preschool wheezing and in pediatric asthma. In preschool recurrent or persistent wheezing, the main treatment are the use of CSI, recommended by all the main guidelines, although for the moment still without unanimity regarding the dosage. In asthma, treatment is based on the severity of the asthma and on the control of symptoms. Even if CSI are the key of continuous therapy, recently they have been indicated also in acute asthmatic attacks in combination with bronchodilators. In the article we will explore the news relating to CSI therapy in both wheezing and asthma, referring to the most recent international guidelines.

Keywords: inhaled corticosteroids (CSI), wheezing, asthma, therapy.

INTRODUZIONE

L'utilizzo dei corticosteroidi inalatori (CSI) in pediatria è oramai consolidato da decenni e la loro attività anti-infiammatoria li ha resi i farmaci di prima scelta per molti quadri patologici che colpiscono le vie aeree. Ad oggi sono disponibili sul mercato otto diversi CSI: beclometasone dipropionato, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone furoato, fluticasone propionato, mometasone furoato e triamcinolone acetone. Ogni molecola presenta specifiche caratteristiche biologiche, che determinano diverse proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, ovvero diversa affinità recettoriale, diversa biodisponibilità, diverso tempo di permanenza polmonare, diverso volume di distribuzione, diverso metabolismo, diversa emivita plasmatica, e così via (1) the potential adverse effects of these drugs on growth remains a matter of concern for parents and physicians.

OBJECTIVES: To assess the impact of different inhaled corticosteroid drugs and delivery devices on the linear growth of children with persistent asthma.

SEARCH METHODS: We searched the Cochrane Airways Trials Register, which is derived from systematic searches of bibliographic databases including CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, AMED and PsycINFO. We handsearched respiratory journals and meeting abstracts. We also conducted a search of ClinicalTrials.gov and manufacturers' clinical trial databases, or contacted the manufacturer, to search for potential relevant unpublished studies. The literature search was initially conducted in September 2014, and updated in November 2015, September 2018, and April 2019.

SELECTION CRITERIA: We selected parallel-group randomized controlled trials of at least three months' duration. To be included, trials had to compare linear growth between different inhaled corticosteroid molecules at equivalent doses, delivered by the same type of device, or between different devices used to deliver the same inhaled corticosteroid molecule at the same dose, in children up to 18 years

of age with persistent asthma. \nDATA COLLECTION AND ANALYSIS: At least two review authors independently selected studies and assessed risk of bias in included studies. The data were extracted by one author and checked by another. The primary outcome was linear growth velocity. We conducted meta-analyses using Review Manager 5.3 software. We used mean differences (MDs). Da tali proprietà si delinea il profilo di efficacia e sicurezza di ogni singolo CSI, che se volessimo rappresentarlo idealmente dovrebbe possedere una bassa biodisponibilità, un elevato legame alle proteine plasmatiche e una buona clearance (2). Oltre alle disponibilità di diverse molecole di CSI, è importante sottolineare che esistono anche molteplici modalità di somministrazione del farmaco per via inalatoria, ovvero tramite nebulizzatori, *spray* predosati (*pressurized metered dose inhaler* - pMDI) oppure inalatori di polvere secca (*dry powder inhaler* - DPI). La scelta del dispositivo da utilizzare dipende dal quadro clinico e dalle caratteristiche del paziente, dalle sue capacità ed esperienze nell'uso del device, dalla disponibilità di tempo da parte dell'educatore per istruirlo e monitorarne l'uso ed infine dalla disponibilità di una particolare combinazione farmaco/device e dal costo del trattamento (2). Attualmente i CSI rappresentano la terapia di elezione nel *wheezing* in età prescolare e nell'asma in pediatria, prevalentemente grazie alla loro potente azione antiinfiammatoria.

WHEEZING IN ETÀ PRESCOLARE

In Europa, il 25% dei bambini al di sotto dei 3 anni e il 50% dei bambini nei primi 6 anni di vita è affetto da respiro sibilante (o broncospasmo o *wheezing*), ovvero il sintomo principale in un quadro di ostruzione delle vie aeree inferiori. Attività fisica, pianto, esposizione ad inquinanti ambientali, agenti infettivi o ad allergeni sono i fattori che più frequentemente scatenano il broncospasmo, la cui manifestazione clinica varia dalla paucisintomaticità fino al severo *distress* respiratorio. I costi sanitari che la gestione e il trattamento del *wheezing* richiedono sono particolarmente elevati, determinati dalle numerose visite ambulatoriali (più del 50% delle totali), dai molti accessi in pronto soccorso e dai ricoveri ospedalieri per sintomi acuti (3). Inoltre, se non opportunamente indagato e quindi trattato, il *wheezing* in età prescolare può determinare un danno polmonare funzionale che può persistere fino all'età adulta (4). Tali considerazioni hanno, nel corso degli ultimi decenni, determinato un interesse particolare della comunità scientifica nei confronti dell'approccio diagnostico-terapeutico al *wheezing* in età prescolare, dapprima classificando il *wheezing* in virale episodico (o *episodic viral wheezing* EVW) e scatenato da fattori multipli (o *multiple trigger wheezing*, MTW) (5), quindi ponendo l'attenzione sulla necessità di valutare criticamente ogni singolo paziente per definire il fenotipo di *wheezing* che lo caratterizza e come esso possa eventualmente variare nel tempo (6). La distinzione dei diversi fenotipi di *wheezing* assicura, inoltre, un approccio terapeutico il più individualizzato possibile.

Il trattamento di prima scelta nel bambino con *wheezing* prescolare ricorrente o persistente è l'utilizzo di CSI, raccomandati per efficacia e profilo di sicurezza dalle più importanti linee guida internazionali pubblicate dalla *British Thoracic Society* e *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN) (7), dalla *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (8) e dalla *Global Initiative for Asthma* (GINA) (9).

Secondo le linee guida BTS-SIGN 2019 (7), i CSI possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 5 anni se, tre o più volte a settimana, il bambino necessita di β 2-agonisti per via inalatoria e presenta sintomi quali tosse o difficoltà respiratoria o se, almeno una notte a settimana, presenta risvegli notturni per i medesimi motivi.

Secondo le linee guida NICE 2017 (8), nei bambini di età inferiore ai 5 anni si raccomanda di somministrare i CSI se vi sono sintomi correlati all'asma 3 o più volte a settimana o che causano il risveglio notturno, oppure nel caso in cui si sospetti una sottostante asma che non è messa sotto controllo con il solo utilizzo dei β 2-agonisti a breve durata d'azione. La durata della terapia, secondo le linee guida NICE 2017, dovrebbe essere pari a 8 settimane, al termine delle quali il trattamento deve essere interrotto e deve essere ripetuto per altre 8 settimane solo se

i sintomi si risolvono con il trattamento e si ripresentano entro 4 settimane dall'interruzione. Secondo le linee guida GINA 2020 (9), l'utilizzo dei CSI è raccomandato nel bambino in età prescolare affetto da *wheezing* se la storia clinica e il pattern dei sintomi sono indicativi di una diagnosi di asma e se i sintomi presentati non sono controllati e/o gli episodi di *wheezing* sono frequenti (tre o più episodi in una stagione). Il farmaco di prima scelta è una bassa dose di CSI somministrata ogni giorno per almeno 3 mesi, al fine di stabilire la sua efficacia e il raggiungimento di un buon controllo dei sintomi. Un altro utilizzo dei CSI nel bambino di età inferiore ai 5 anni che presenta *wheezing* ma senza le caratteristiche compatibili con una diagnosi di asma, è la somministrazione di un *trial* con lo steroide inalatorio, raccomandato se la terapia inalatoria con Salbutamolo o la necessità di antibiotico terapia risultano frequente (più di 6-8 settimane), al fine di valutare la risposta clinica e confermare o meno la diagnosi di asma. A fianco della terapia continuativa per almeno 8 settimane, negli ultimi decenni si è fatta strada la terapia intermittente (8-10 giorni) ad alto dosaggio di CSI, utile nel migliorare la compliance terapeutica. È stato dimostrato che tale approccio terapeutico riduce la gravità e la frequenza delle riacutizzazioni che necessitano dell'utilizzo di steroide orale ma non la frequenza delle riacutizzazioni, né il rischio di ospedalizzazioni né l'uso di farmaci *rescue* (10-12). Inoltre sono contrastanti i dati sulla sicurezza della terapia intermittente ad alto dosaggio di CSI, in quanto in alcuni studi è stata dimostrata la riduzione della velocità di crescita del bambino sottoposto a tale trattamento (12). Anche le linee guida, ad oggi, non danno delle raccomandazioni univoche, ovvero mentre le LG NICE 2017 (8) non raccomandano l'utilizzo di tale schema terapeutico, il documento GINA 2020 (9) ne raccomanda la prescrizione in bambini con *wheezing* intermittente virus-indotto e senza sintomi intercritici (*Step 1*) nei quali i β 2-agonisti a breve durata d'azione non siano efficaci nel controllare la sintomatologia.

ASMA IN ETÀ PEDIATRICA

Nell'approccio terapeutico al bambino con asma, le LG raccomandano l'utilizzo di due tipologie di farmaci:

- farmaci d'emergenza: forniti a tutti i pazienti per l'uso al bisogno per sintomi improvvisi, compresi il peggioramento dell'asma e/o le riacutizzazioni;
- farmaci per il controllo dei sintomi dell'asma: usati per ridurre l'infiammazione delle vie aeree, controllare i sintomi e ridurre i rischi futuri, quali riacutizzazioni e declino della funzione polmonare (9).

Per quanto riguarda i farmaci d'emergenza, nella gestione della riacutizzazione asmatica il *gold standard* è l'utilizzo di dosi ripetute di broncodilatatori β 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) e, se necessario, l'utilizzo di corticosteroidi orali (OCS) secondo un piano terapeutico personalizzato per ogni singolo paziente.

Le evidenze scientifiche rispetto all'utilizzo dei CSI nella riacutizzazione asmatica sono molto eterogenee. Al momento le evidenze (13) risultano coerenti e a favore dei CSI solo se si confronta l'associazione SABA+CSI con SABA+placebo, quindi i pazienti che potrebbero trarre vantaggio dai CSI nell'attacco acuto sono quelli che non assumono CSI come terapia di fondo, o quelli con attacco acuto che non assumono OCS. Anche se bisogna tener conto che associare i CSI ai SABA comporta un aumento dei costi diretti della terapia inalatoria del 550% e che generalmente il costo dei CSI è il 1.000% di quello dei CSO (13).

Rispetto all'utilizzo dei CSI nelle riacutizzazioni asmatiche non c'è una unica condotta nelle linee guida europee. Le LG SIGN-BTS 2019 (7) e SIP 2016 (14) non raccomandano la somministrazione dei CSI durante l'attacco acuto di asma, né raccomandano di aumentare la dose di CSI nei pazienti già in terapia di fondo. Le LG GINA 2020 (9), invece, raccomandano due diversi approcci in base all'età del paziente:

- Età inferiore ai 12 anni: gestire la riacutizzazione asmatica con SABA+CSI in due inalatori diversi. Tale indicazione fonda le sue basi sul concetto dell'infiammazione cronica nell'asma che potrebbe essere limitato dall'utilizzo dei CSI. Il ricorso ai soli SABA al bisogno infatti privile-

gia l'aspetto della broncodilatazione senza tener conto dei processi infiammatori sottostanti e, magari, esponendo questi pazienti a rischi maggiori anche di morte per asma acuto.

- Adolescenti e bambini con età > 12 anni: gestire la riacutizzazione asmatica con farmaci contenenti la doppia terapia con budesonide+formoterolo.

Per quanto riguarda i farmaci per il controllo dell'asma, le LG GINA 2020 (9) suggeriscono una strategia a *steps* (da 1 a 5), tenendo conto dello stadio di gravità dell'asma e aumentando o riducendo la terapia di fondo in base al controllo dei sintomi. Tale terapia continuativa ha come obiettivi a lungo termine il controllo dei sintomi, la riduzione al minimo del rischio futuro di riacutizzazioni e del progressivo declino della funzione polmonare.

Le nuove linee guida GINA 2020 (9) hanno introdotto modifiche per lo più riguardanti i primi *steps* di trattamento. Allo *step* 1 di terapia, per i pazienti con età superiore ai 12 anni, è stata eliminata l'indicazione alla monoterapia con SABA da utilizzare al bisogno in caso di sintomi acuti a favore della raccomandazione di utilizzare la combinazione budesonide+formoterolo al bisogno, oppure in alternativa una bassa dose di CSI ogni volta che si renda necessario l'utilizzo di SABA. Per quanto riguarda i pazienti con età dai 6 agli 11 anni è stata indicata l'assunzione di CSI a basso dosaggio ogni volta che si assume un SABA oppure l'assunzione quotidiana di CSI a basso dosaggio.

Inoltre, le nuove LG GINA 2020 (9) hanno inoltre introdotto una seconda modifica riguardante lo *step* 3 di terapia, ovvero la possibilità di trattare i pazienti con CSI a medio dosaggio o in alternativa CSI/LABA, entrambe da considerarsi come prima scelta.

DOSAGGIO DEI CSI

Non ci sono ad oggi indicazioni univoche sul dosaggio di CSI da prescrivere nella terapia di fondo di *wheezing* e asma bronchiale nelle diverse fasce di età.

Nel *wheezing* in età prescolare vi è discordanza per quanto riguarda la dose di steroide inalatorio se si considerano le LG GINA 2020 (9), BTS/SIGN 2019 (7) e NICE 2017 (8). Nel dettaglio, BTS/SIGN 2019 (7) e NICE 2017 (8) non danno indicazione relativamente al dosaggio, ma la prima LG puntualizza l'importanza di ridurre la terapia alla minor dose efficace una volta ottenuto il controllo dei sintomi. GINA 2020 (9) raccomanda di personalizzare il trattamento in base alle caratteristiche del singolo paziente e di preferire come primo step terapeutico CSI a basso dosaggio assunto regolarmente ogni giorno.

Per quanto riguarda il bambino in età scolare, le LG GINA 2020 (9) propongono la suddivisione dei dosaggi dei CSI in basso, medio e alto in base alla comparazione clinica stimata (prevalentemente basata sugli eventi avversi sistemici), analogamente alle LG NICE 2017 (8) ma in contrasto con le LG BTS/SIGN 2019 (7) che classificano il dosaggio dei CSI in molto basso, basso e medio per i bambini con età 5-12 anni e in basso, medio e alto nei bambini con età maggiore ai 12 anni (equiparati agli adulti).

Per quanto riguarda le LG GINA 2020 (9), i dosaggi dei CSI in terapia di fondo vengono suddivisi in due fasce di età, ovvero sopra i 12 anni (equiparati agli adulti) e tra i 6 e gli 11 anni, come rappresentato in tabella 1. È importante ricordare che nell'ultimo aggiornamento delle LG GINA 2020 (9) è stato ridotto il dosaggio del Fluticasone Propionato, che presenta uguale attività clinica rispetto a Beclometasone Dipropionato e Budesonide ad un dosaggio dimezzato, anche se è ancora dibattuto se a questo dosaggio determini meno effetti avversi rispetto agli altri due CSI. Lo stesso concetto, ovvero che Fluticasone Propionato avrebbe la stessa efficacia di Beclometasone e Budesonide a metà del dosaggio, era stato precedentemente descritto dalle LG BTS/SIGN 2019 (7).

Tab.1: Dosaggi dei corticosteroidi inalatori secondo le Linee Guida GINA 2020 (9).

Bambini 6-11 anni			
	Basso Dosaggio	Medio Dosaggio	Alto Dosaggio
Beclometasone dipropionato (pMDI, standard, HFA)	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (pMDI, extrafine, HFA)	50-100	>100-200	> 200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone furoato (DPI)	50	50	N/A
Fluticasone propionato (DPI)	50-100	>100-200	> 200
Fluticasone propionato (pMDI, standard, HFA)	50-100	>100-200	> 200

Bambini >12 anni			
	Basso Dosaggio	Medio Dosaggio	Alto Dosaggio
Beclometasone dipropionato (pMDI, standard, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (pMDI, extrafine, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Fluticasone furoato (DPI)	100	100	200
Fluticasone propionato (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionato (pMDI, standard, HFA)	100-250	>250-500	>500

Abbreviazioni: pMDI, *pressurized metered dose inhaler*; HFA, *hydrofluoroalkanes*; DPI, *dry powder inhalers*.

CONCLUSIONI

Nell'utilizzo dei CSI in età pediatrica, per quanto riguarda il *wheezing* in età prescolare, le recenti LG confermano la raccomandazione al loro utilizzo continuativo in presenza di specifici criteri clinici, mentre è ancora oggetto di dibattito quali bambini traggano vantaggio da una terapia intermittente (8-10 giorni) con CSI ad alto dosaggio. Per quanto riguarda invece il bambino con asma bronchiale, le recenti linee guida confermano la raccomandazione a seguire una strategia a steps (da 1 a 5) nella prescrizione della terapia cronica con CSI, tenendo conto dello stadio di gravità dell'asma e aumentando o riducendo la terapia di fondo in base al controllo dei sintomi, inserendo come novità principale la raccomandazione all'utilizzo dei CSI in associazione al broncodilatatore durante le riacutizzazioni asmatiche.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. *Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth*. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 6: CD010126.
- (2) SIPPS. Anno XIV – Numero 3 Supplemento 2 / 2019. SIPPS. 2019. Available at: <https://www.sipps.it/attivita-editoriale/consensus/appendice-consensus-intersocietaria-corticosteroidi/>
- (3) Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, et al. *Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT*. Pediatrics. 2014; 133: e505-512.
- (4) Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis*. Pediatrics. 2009; 123: e519-525.
- (5) Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J. 2008; 32: 1096–1110.

- (6) Brand PLP, Caudri D, Eber E, et al. *Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008*. Eur Respir J. 2014; 43: 1172–1177.
- (7) BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma 2019 | British Thoracic Society | Better lung health for all. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/pressmedia/2019/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma-2019/>
- (8) Overview | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management | Guidance | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- (9) 2020 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- (10) Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. *Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis*. Respir Med. 2013; 107: 1133–1140.
- (11) Chong J, Haran C, Chauhan BF, et al. *Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 7: CD011032.
- (12) Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. *Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis*. Pediatrics. 2016; 137.
- (13) Pardue Jones B, Fleming GM, Otilio JK, et al. *Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit*. J Asthma. 2016; 53: 607–617.
- (14) Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M, et al. *Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics*. Ital J Pediatr. 2018; 44: 46.