

Gli steroidi inalatori ovvero "la grande appuffata"

Lucio Piermarini

Pediatra di comunità, AUSL Terni

Abstract

Great progress has been made in the treatment of asthma, in both efficacy and safety with the use of inhaled steroids. The extreme confidence in the use of these drugs has in time brought to the use of always higher doses. Side effects derived from oral therapy have then appeared with inhaled therapy. The inhaled steroid responsible for most cases of adrenal glands insufficiency is incredibly the one considered the safest: fluticasone propionate.

Lucio Piermarini, *Inhaled steroids or the great "overpuff"*

Quaderni acp 2003 vol X n° 3; 44-45

Si può essere contenti nel leggere che un farmaco fa un poco male? Non si dovrebbe, ma può succedere. Magari il farmaco in questione non ha nessuna colpa reale, ed è solo la vittima di una esasperata politica di promozione delle vendite, della esagerazione delle sue virtù e dei suoi margini di sicurezza, incredibilmente ampi.

Come si fa allora all'uscita di uno studio che ne chiarisce anche i rischi a non essere contenti per la verità ripristinata?

Il fluticasone propionato (Fp), da circa 10 anni in circolazione in Europa, è stato presentato come potenzialmente più sicuro degli altri steroidi inalatori (Sin). Effetti collaterali di un qualche rilievo sono rari sia con il beclometasone (Bcm) che con la budesonide (Bud), se si usano dosaggi non superiori ai 400 microgrammi/die, e anche con l'Fp fino a 200 microgrammi/die (1).

Tuttavia nell'asma grave, dove vengono riconosciuti utili anche dosaggi superiori, consapevolmente si accetta il rischio di andare incontro a una sindrome cushingoide o a un temporaneo rallentamento della crescita. La disponibilità di un Sin, con una pressoché completa inattivazione epatica (circa il 99%) della dose ingerita (circa il 70% della dose erogata), ha certamente facilitato una lievitazione delle dosi giornaliere di Fp, arrivando, pur senza una conferma sperimentale, alla diffusione di dosi ben superiori a quei 500 microgrammi/die che consentirebbero il massimo effetto clinico raggiungibile (2).

Effetti collaterali pesanti, quali grave ritardo dell'accrescimento e soppressione dell'attività surrenalica, sono in effet-

ti stati segnalati con dosi superiori a 1000 microgrammi/die di Fp, ma il loro numero è rimasto sempre molto limitato. Gli Autori dello studio di cui ci stiamo occupando, tuttavia, incappati loro stessi in breve tempo in alcuni casi di insufficienza surrenalica in bambini curati con alte dosi di Sin, e venuti a conoscenza di casi simili di loro colleghi, hanno deciso di condurre una indagine su tutto il territorio britannico per meglio quantificare la prevalenza del problema (3).

Sono stati inviati 2912 questionari a tutti gli endocrinologi registrati in Gran Bretagna operanti in strutture di terzo livello, chiedendo di segnalare casi dimostrati di insufficienza surrenalica associati a terapia con Sin, compresi quelli presentatisi con coma ipoglicemico e/o convulsioni. Hanno risposto in 709 (24%) e, di questi, 55 hanno indicato uno o più casi. Tra i segnalati, 33 soggetti hanno soddisfatto i criteri diagnostici richiesti: 28 bambini e 5 adulti. La manifestazione clinica predominante nei bambini (23) è stata l'ipoglicemia, accompagnata da coma o da coma e convulsioni, e nel 65% non c'è stata un'evidente causa scatenante. Nella maggior parte dei casi la terapia durava da più di un anno con dosaggi da 500 a 2000 microgrammi/die. Infine, pur essendo il Fp il meno prescritto (rapporto 1 a 7, rispetto alla somma delle prescrizioni di budesonide più fluticasone dipropionato), è risultato responsabile del 91% delle crisi.

Dobbiamo allora preoccuparci? Visto il numero non grande sembrerebbe di no, ma, considerato il basso tasso di risposta, gli Autori avanzano il sospetto che i casi

siano più numerosi. Resta sempre il fatto che i dosaggi utilizzati erano veramente fuori del comune e si trattava di bambini con asma cronico classificato grave, quindi non frequentissimi, di scarso interesse per i più.

Ma come non cogliere l'ammonimento a una maggiore attenzione all'appropriatezza della terapia comunque, tra l'altro già ammaestrati recentemente dal caso dell'acido niflumico, anche quando il farmaco che utilizziamo ci viene presentato come il prototipo della innocuità?

Non si tratta di sospettare per principio dei nuovi farmaci, spesso veramente più efficaci e potenzialmente più sicuri, ma semplicemente di tener sempre presente che di una nuova sostanza non sapremo mai tutto, anche dopo decenni. E poi nessuno è infallibile; tra i casi rilevati ben otto, molto probabilmente, o non avevano l'asma o questo non era il solo responsabile della sintomatologia, e poiché il Fp si assorbe meglio nelle vie aeree dei soggetti sani, la diffusione sistemica è stata potenziata.

Perché è vero che la quota ingerita viene tutta inattivata dal fegato, ma quella che arriva ai polmoni, se assorbita, non passa per il fegato e si fissa ai tessuti.

Ecco allora che la prerogativa che fa del Fp il Sin più potente a parità di dosaggio, e cioè la sua elevata lipofilità (da 200 a 300 volte superiore a quella degli altri Sin), diventa anche il suo tallone di Achille per quanto riguarda la sicurezza. La sua maggiore facilità ad attraversare la membrana cellulare ne favorisce infatti la diffusione sistemica, un saldo legame ai tessuti periferici, e un'emivita di 14,4 ore. Ne consegue che con

Per corrispondenza:
Lucio Piermarini
e-mail: tinap@tin.it

il punto su

L'ADENOTONSILLECTOMIA È UN PROBLEMA?

La tonsillectomia e l'adenoidectomia sono le operazioni chirurgiche più frequentemente eseguite in età pediatrica in Italia. Nel 2000 sono state rilevate dal sistema informativo del Ministero della salute più di 44.000 tonsillectomie con o senza adenoidectomia e 32.000 adenoidectomie, eseguite in bambini o adolescenti con meno di 18 anni. Sempre nel 2000 sono state eseguite negli adulti circa 17.000 tonsillectomie. I corrispondenti tassi di ospedalizzazione per tonsillectomia sono pari a 10.6 per 10.000 nella popolazione generale e a 94.3 per 10.000 nella fascia d'età 4-9 anni. I tassi di ospedalizzazione per tonsillectomia sono rimasti sostanzialmente stabili in Italia nel periodo 1997-2000. Complessivamente, nel corso del 2000, il 45 per cento delle tonsillectomie è stato eseguito a causa di infezioni tonsillari, il 43 per cento per il trattamento di forme ostruttive e il 2 per cento per altre cause. Nel 2000, i tassi di tonsillectomia (con e senza adenoidectomia) per 10.000 abitanti di popolazione residente, standardizzati per età e sesso, oscillano tra 19.0 in Piemonte e 3.5 in Basilicata.

Piemonte	19.0	Marche	14.5
Valle d'Aosta	18.8	Lazio	10.7
Lombardia	10.7	Abruzzo	13.0
Bolzano	16.0	Molise	6.1
Trento	8.6	Campania	9.2
Veneto	12.5	Puglia	5.4
FVG	12.8	Basilicata	3.5
Emilia Romagna	11.8	Calabria	5.1
Toscana	9.3	Sicilia	10.0
Umbria	11.3	Sardegna	7.3

Oltre al marcato gradiente Nord-Sud dei tassi di tonsillectomia, si registrano ampie differenze anche all'interno della stessa macroregione che difficilmente possono essere riconducibili solo a differenze ambientali o climatiche (per esempio 16.0 per 10.000 nella Provincia autonoma di Bolzano e 8.6 per 10.000 in quella di Trento). Anche in Gran Bretagna è stata notata una considerevole variabilità geografica tra i tassi di tonsillectomia (14,2 per 10.000 nelle Health Authorities del Sud-Ovest e 21.0 per 10.000 in quelle del nord-ovest). Tali variazioni vengono attribuite più alle differenze nella pratica medica e nella formazione degli specialisti.

In Italia e in Scozia, inoltre, è stata riscontrata una variabilità dei tassi di tonsillectomia su base socioeconomica, con frequenze più elevate tra i bambini residenti nelle aree più deprivate. Le disparità potrebbero dipendere da una maggiore prevalenza delle infezioni tonsillari tra i soggetti più disagiati e/o da un maggior rischio di interventi inappropriati a carico dei gruppi sociali più vulnerabili. In Svizzera è stato osservato che i figli dei medici hanno un rischio minore di essere sottoposti a tonsillectomia nel corso della vita rispetto alla popolazione generale. Le variazioni geografiche e socioeconomiche dei tassi di tonsillectomia potrebbero essere spiegate, almeno in parte, dalla variabilità nella pratica clinica, che riflette, a sua volta, l'incertezza sulle indicazioni chirurgiche. In Gran Bretagna è stato stimato che solo il 50 per cento degli interventi di tonsillectomia è giustificato sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e che solo un quarto delle operazioni eseguite per il trattamento di infezioni tonsillari soddisfa i criteri basati sulle prove di efficacia. La tonsillectomia si associa a un rischio di morbosità perioperatoria stimato ad 1 decesso ogni 10.000-35.000 casi. In Italia, nel triennio 1999-2001, sulla base dei dati trasmessi al sistema informativo ospedaliero del Ministero della Salute, risultano complessivamente 3 decessi avvenuti in seguito a chirurgia adenotonsillare, pari a 1 caso ogni 95.000 interventi.

Il Ministero della salute ha presentato un documento di indirizzo in cui sono presentate le prove sull'efficacia degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia e i suggerimenti per una buona pratica clinica basati sulle prove disponibili. Il documento è stato formulato da un gruppo multidisciplinare di esperti del quale faceva parte anche l'ACP.

Il documento integrale si può trovare nel sito www.acp.it.

due somministrazioni giornaliere si ha una soppressione surrenalica che copre tutto l'arco delle 24 ore, mentre con gli altri Sin questa è solo intermittente.

L'editoriale che accompagna l'articolo sottolinea come "ciò che può essere detto con notevole certezza è che la dose ottimale è la più bassa dose efficace, e che questa dose varia nel tempo, con l'età del bambino, il tipo di erogatore usato e il grado di compliance" (4). Inoltre, nel caso ci si trovi di fronte alla necessità di utilizzare dosi di Fp doppie rispetto a quelle massime consigliate (400 microgrammi/die), consiglia di porsi alcune domande.

Il bambino ha veramente un asma? È stato dimostrato che non sempre i genitori riescono a spiegare bene i sintomi del bambino. Per di più non tutto ciò che fischia è asma, e non va trascurata la possibilità di una fibrosi cistica o di bronchiectasie.

Sono presenti fattori di rischio ambientali evitabili? Spesso le famiglie preferiscono i farmaci allo sconvolgimento necessario alla messa un atto di una profilassi ambientale.

La compliance e l'uso dell'erogatore sono corretti? Uno sforzo educativo spesso premia.

Sono state ben valutate le alternative all'aumento della terapia steroidea? Beta-agonisti a lento rilascio, antileucotrieni e teofillina possono, in questi casi, rappresentare un aiuto. Per cui, non esageriamo con i puffi!

Bibliografia

(1) Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(suppl 39):1-34

(2) Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma. *BMJ* 2001;323:253-6

(3) Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russel R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61

(4) Russel G. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency. *Arch Dis Child* 2002;87:455-6