

# CONSENSUS INTERSOCIETARIA

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

*Appendice*



# CONSENSUS INTERSOCIETARIA

## L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

---

### *Appendice*

#### SOMMARIO

STRATEGIA DI RICERCA. RISULTATI	A4
VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE	A39
RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA. RISULTATI DELLE REVISIONI SISTEMATICHE E DEGLI STUDI	A61
GRADE. SINTESI DELLE EVIDENZE	A91
CSI NEL WHEEZING E NELL'ASMA. MOLECOLE E RELATIVI DOSAGGI	A123

## STRATEGIA DI RICERCA. RISULTATI

### a-WHEEZING

#### PICOs

- › *I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?*
- › *È indicato l'utilizzo di CSI ad alto dosaggio, in maniera intermittente, nei pazienti in età prescolare con wheezing ricorrente?*

#### a.

**P** Nei pazienti in età prescolare ( $\leq 5$  anni) con viral wheezing ricorrente o asma non controllato con solo SABA (uso di SABA  $\geq 3$  v/sett o risvegli notturni  $\geq 1$ v/sett) e/o con esacerbazioni frequenti  $>3$  all'anno

**I** la somministrazione di CSI

**C** rispetto a nessun intervento o LTRA

**O1** induce un minor numero di ricadute severe o richiedenti ospedalizzazione (accesso in PS/ricovero ospedaliero),

**O2** l'utilizzo di farmaci al bisogno (SABA) (diurno/notturno)

**O3** l'utilizzo di steroidi sistemici

#### b.

**P** Nei pazienti in età prescolare ( $<5$  anni) con viral wheezing ricorrente o asma

**I** la preemptive therapy mediante CSI (l'uso intermittente di CSI a dosaggio elevato per 8- 10 giorni durante gli episodi acuti)

**C1** rispetto al solo utilizzo di beta 2 eventualmente associati a steroide sistemico

**C2** rispetto alla terapia di fondo continuativa con CSI

**O1** riduce la frequenza, la gravità e la durata della ricadute

**O2** è gravato da maggiori effetti collaterali sulla velocità di crescita lineare

### PAROLE CHIAVE

#### Popolazione

- A. "infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR preschool"[MeSH Terms]
- B. [child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim
- C. "Respiratory Sounds"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh] OR "wheezing"[All Fields]
- D. 'wheezing'/exp OR 'asthma'/exp OR 'sibilant rhonchi'
- E. "viral wheezing"

#### Fattori d'esposizione / Confronto

- A. "intranasal corticosteroids"[All Fields]
- B. "topic\* corticosteroids"[All Fields]
- C. "inhalatory corticosteroids"[All Fields]
- D. "inhaled corticosteroids"[All Fields]
- E. "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]
- F. "montelukast"[Supplementary Concept] OR "montelukast"[All Fields]
- G. "Leukotriene Antagonists"[Mesh]
- H. 'corticosteroid'/exp
- I. 'leukotriene receptor blocking agent'/exp
- J. "leukotriene receptor antagonist"

#### Esiti

- A. Exacerbations requiring oral corticosteroids
- B. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]
- C. symptom-free days
- D. asthma symptom score(Day time asthma score, Night time asthma score)

E. adverse events

F. linear growth

G. "quality of life"[MeSH Terms] OR Quality of life[Text Word]

### RICERCA LINEE GUIDA

#### PUBMED

"Respiratory Sounds"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh]

Filters activated: Guideline or Practice guidelines published in the last 5 years

#### EMBASE

##### stringa n. 1

('wheezing'/exp OR 'asthma'/exp) AND 'practice guideline'/de AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND 'human'/de

##### stringa n. 2

('asthma'/exp OR 'wheezing'/exp) AND 'corticosteroid'/exp OR 'leukotriene receptor blocking agent'/exp) AND 'practice guideline'/de AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [preschool]/lim

#### UPTODATE

Society guideline links: Asthma in children

#### SOCIETY GUIDELINE LINKS: Asthma

- American College of Chest Physicians <https://www.chestnet.org/>
- American Association for Respiratory Care <https://www.aarc.org/>
- American Thoracic Society <https://www.thoracic.org/>
- National Heart Blood and Lung Institute <https://www.nhlbi.nih.gov/>
- European Academy of Allergy

- and Clinical Immunology <https://www.eaaci.org/>
- American Academy of Pediatrics <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>
  - Società Italiana di Pediatria [www.sip.it](http://www.sip.it)
  - Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica [www.siaip.it](http://www.siaip.it)
  - 2016 BTS/SIGN Guideline for the management of asthma <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/>
  - NICE Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
  - GINA Global Initiative for Asthma -update 2018 <https://gina-sthma.org/>

## RICERCA REVISIONI SISTEMATICHE

### PUBMED

#### stringa n. 1

systematic[sb] AND ("Respiratory Sounds"[Mesh] OR "Asthma"[Mesh]) AND "Leukotriene Antagonists"[Mesh]) AND (systematic[sb] AND ("2014/01/01"[PDAT]: "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms]))

#### stringa n. 2

systematic[sb] AND ((daily[All Fields] AND ("inhalation"[MeSH Terms] OR "inhalation"[All Fields] OR "inhaled"[All Fields]) AND ("adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields])) OR ("montelukast"[Supplementary Concept] OR "montelukast"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) OR (recurrent[All Fields] AND ("respiratory sounds"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "sounds"[All Fields]) OR "respiratory sounds"[All Fields]) OR "wheezing"[All Fields]))

Filters activated: published in the last 5 years.

### EMBASE

('asthmà/exp OR 'wheezing'/exp) AND 'corticosteroid'/exp AND 'systematic review' AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [preschool]/lim

### COCHRANE LIBRARY

'wheezing in Title Abstract Keyword

- with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Jan 2019 (Word variations have been searched)

### Ricerca RCT

### PUBMED

(Therapy/Broad[filter]) AND (Asthma[Mesh] OR Respiratory Sounds[Mesh] OR Wheez\*) AND (adrenal cortex hormones[Mesh] OR corticosteroid\* OR budesonide OR fluticasone OR betamethasone) AND Randomized Controlled Trial[p-ty] AND ("2016/01/01"[PDAT]: "2019/12/31"[PDAT]) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]) OR infant[MeSH])

### EMBASE

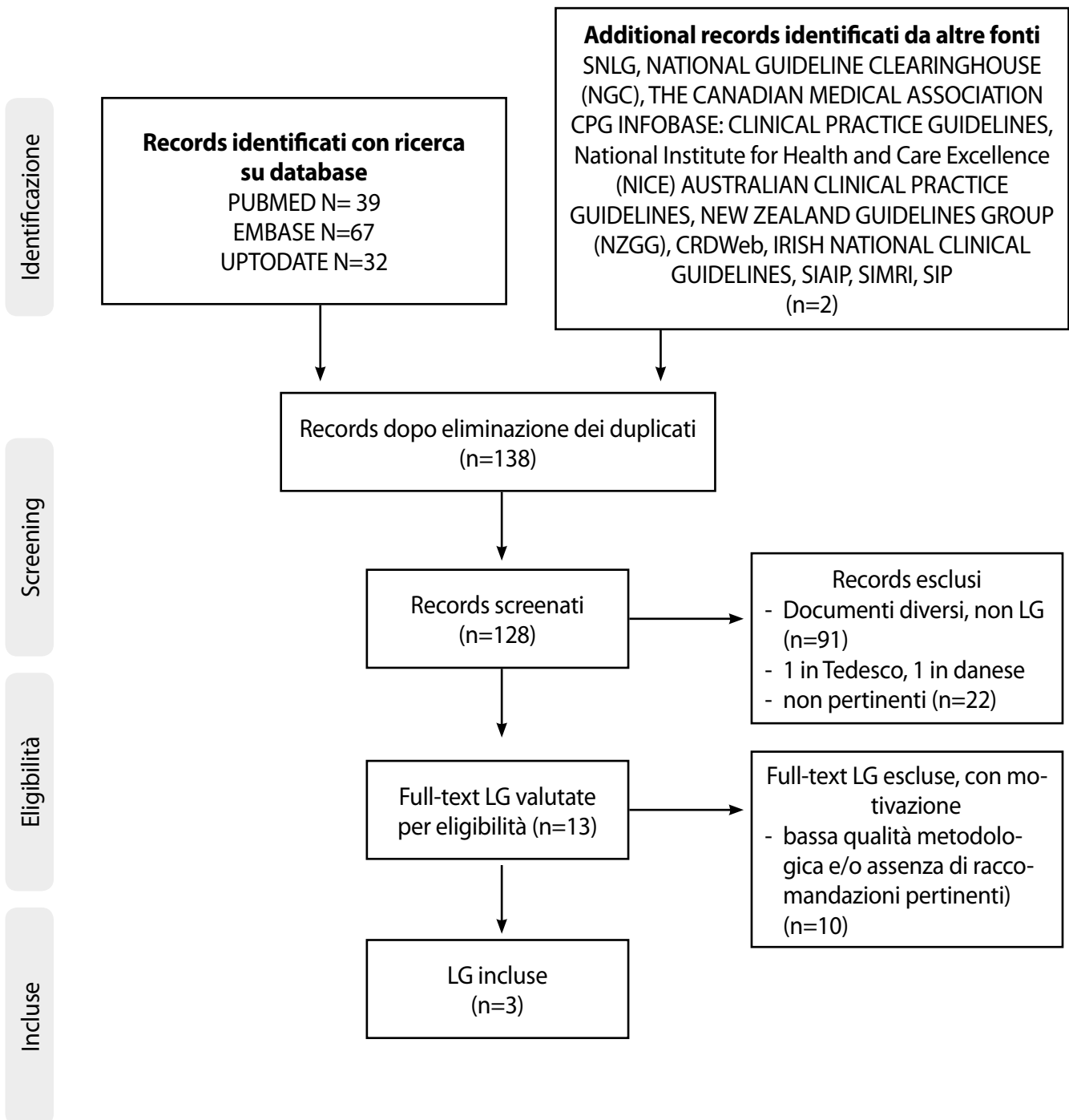
('asthmà/exp OR 'wheezing'/exp) AND 'corticosteroid'/exp AND 'randomized controlled trial (topic)/de AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py) AND [preschool]/lim

### COCHRANE LIBRARY

"wheezing AND corticosteroidi in Title Abstract Keyword - with Publication Year from 2016 to 2019, with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Jan 2019, in Trials (Word variations have been searched)

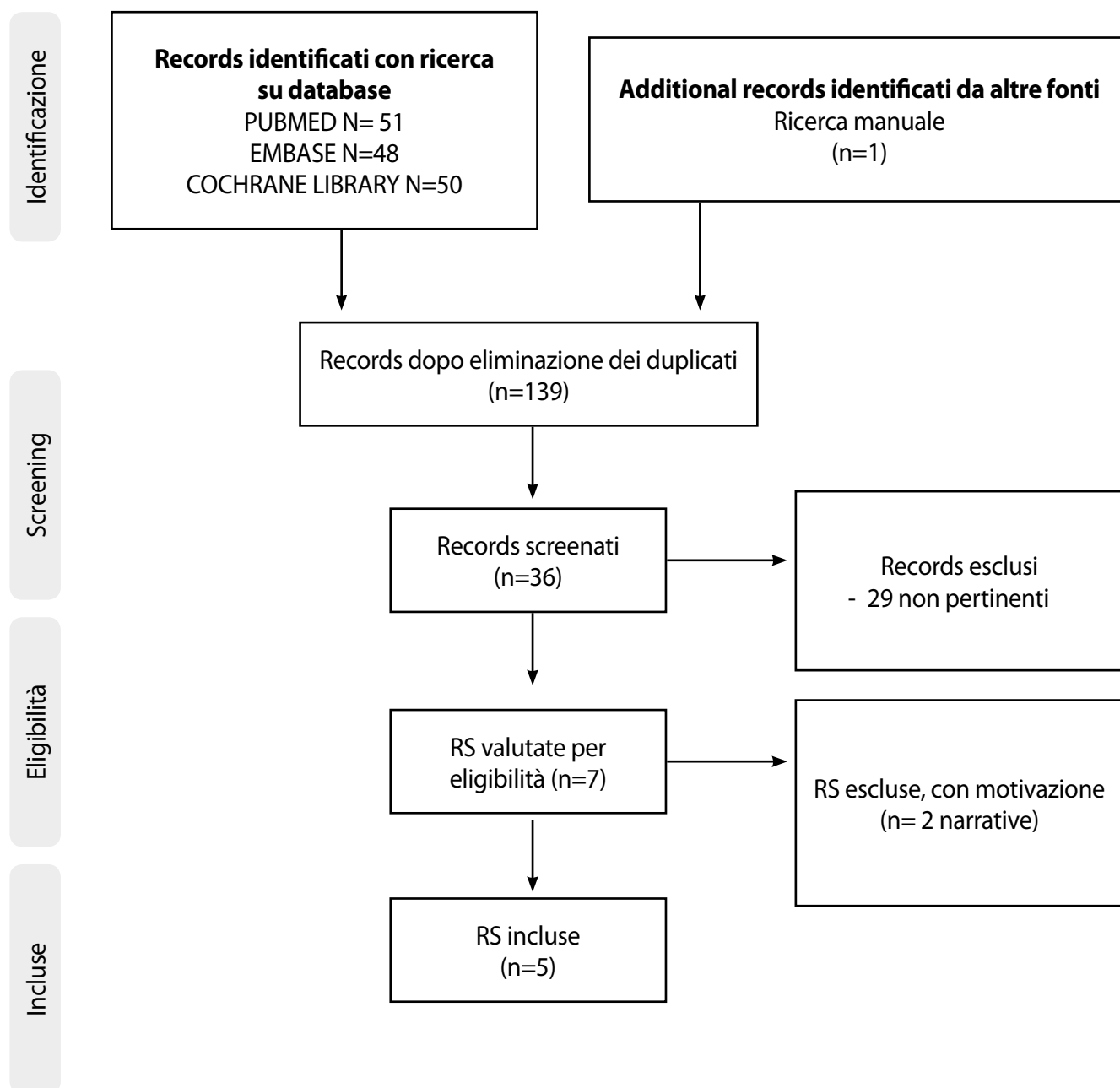
## a- WHEEZING

## Algoritmo ricerca Linee Guida



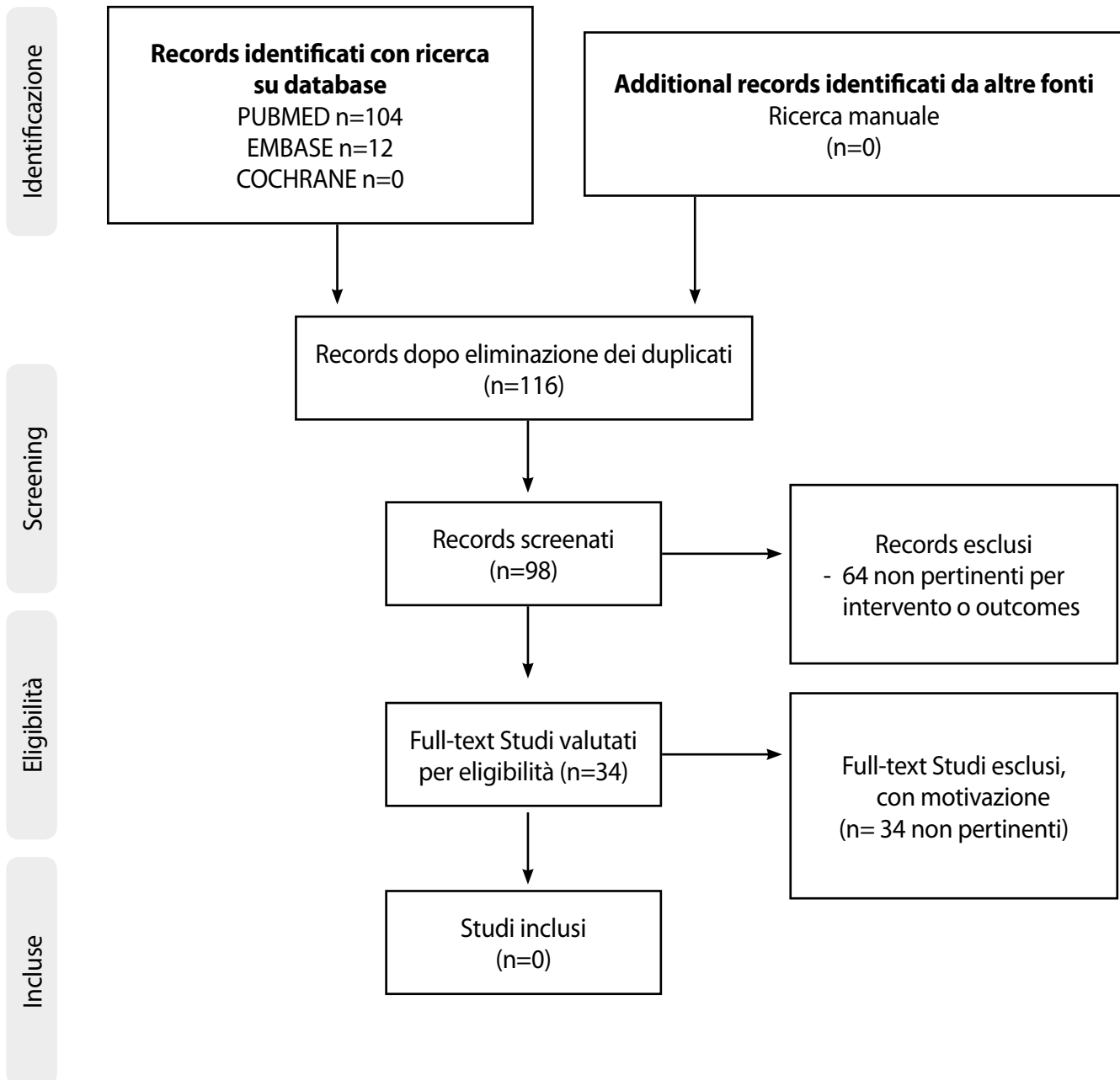
## a-WHEEZING

## Algoritmo ricerca RS



## a-WHEEZING

## Algoritmo ricerca RCT



**B - ASMA****PICO**

- **Esiste un ruolo della terapia con CSI nell'asma acuto?**
- **Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?**

**a.**

**P1** Nei pazienti in età pediatrica che presentino un attacco acuto di asma moderato-grave

**I1** la terapia con CSI in aggiunta al SABA

**C** rispetto alla terapia tradizionale con SABA+Ipratropio bromuro/CSS

**O1** comporta una più rapida regressione dei sintomi?

**O2** una minore necessità di corticosteroidi sistemici?

**O3** un minor tasso di ospedalizzazione?

**O4** una migliore funzionalità respiratoria?

**b.**

**P2** Nei pazienti in età pediatrica, già in terapia di fondo con CSI a bassa dose, che presentino un attacco acuto di asma moderato-grave

**I2** la terapia con CSI a dose moderata/alta, in aggiunta al SABA

**C2** rispetto alla terapia tradizionale con SABA+Ipratropio bromuro/CS-S+CSI a bassa dose

**O1** comporta una più rapida regressione dei sintomi?

**O2** una minore necessità di corticosteroidi sistemici?

**O3** un minor tasso di ospedalizzazione?

**O4** una migliore funzionalità respiratoria?

**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

- A. ("adolescent"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp])
- B. ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)
- C. "Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]
- D. 'asthmà/exp OR 'abnormal respiratory sound'/exp OR 'wheezing'/exp OR 'wheezing'

**Fattori d'esposizione / Confronto**

- A. "topic\* corticosteroids"[All Fields]
- B. "inhalatory corticosteroids"[All Fields]
- C. "inhaled corticosteroids"[All Fields]
- D. "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]
- E. 'corticosteroid'/exp

**Esiti**

- A. "Exacerbations requiring oral corticosteroids
- B. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]
- C. symptom-free days
- D. asthma symptom score, Day time asthma score, Night time asthma
- E. score)
- F. adverse events
- G. linear growth
- H. "quality of life"[MeSH Terms] OR Quality of life[Text Word]
- I. life[Text Word]

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

"Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2014/01/01"[PDat]: "2019/03/20"[PDat])

**EMBASE**

('asthmà/exp OR 'abnormal respiratory sound'/exp) AND 'practice guidelinè/de AND 'human'/de AND [2014-2019]/py AND ([adolescent]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)

**UPTODATE**

<https://www.uptodate-com>

**GIMBE**

<https://www.gimbe.org/ebp/getting.html>

**BIBLIOTECA "ALESSANDRO LIBERATI" (BAL) - LAZIO**

<http://bal.lazio.it/linee-guida/>

**SOCIETY GUIDELINE LINKS: Asthma**

1. European Respiratory Society <https://www.ersnet.org/>
2. American College of Chest Physicians <https://www.chestnet.org/>
3. American Association for Respiratory Care <https://www.aarc.org/>
4. American Thoracic Society <https://www.thoracic.org/>
5. National Heart Blood and Lung Institute <https://www.nhlbi.nih.gov/>
6. European Academy of Allergy and Clinical Immunology <https://www.eaaci.org/>
7. American Academy of Pediatrics <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>
8. Società Italiana di Pediatria [www.sip.it](http://www.sip.it)
9. Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica [www.siaip.it](http://www.siaip.it)
10. Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili [www.simri.it](http://www.simri.it)
11. Institute for Clinical Systems Improvement [www.icsi.org](http://www.icsi.org)



12. Global Initiative for Asthma <https://ginasthma.org/>

**Ricerca Revisioni Sistematiche** - a partire dalla chiusura della ricerca nelle LG NICE (Settembre 2016)

#### PUBMED

- *Clinical Queries*: systematic[sb] AND ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[p-ty]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]))
- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[p-ty]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]))
- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[p-ty]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

#### EMBASE

- ('wheezing'/exp OR 'wheezing' OR 'asthmà/exp OR 'asthmà) AND [2016-2019]/py AND ([adolescent]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
- ('wheezing'/exp OR 'wheezing' OR 'asthmà/exp OR 'asthmà) AND [2016-2019]/py AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)

#### COCHRANE LIBRARY

"Asthma" AND "wheezing"

**Ricerca RCT** - a partire dalla chiusura della ricerca nelle LG NICE (Settembre 2016)

#### PUBMED

- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[p-ty] AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/31"[PDAT]))=350
- **Clinical Queries**:Therapy/Narrow[-filter] AND ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[p-ty] AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/31"[PDAT]))

#### EMBASE

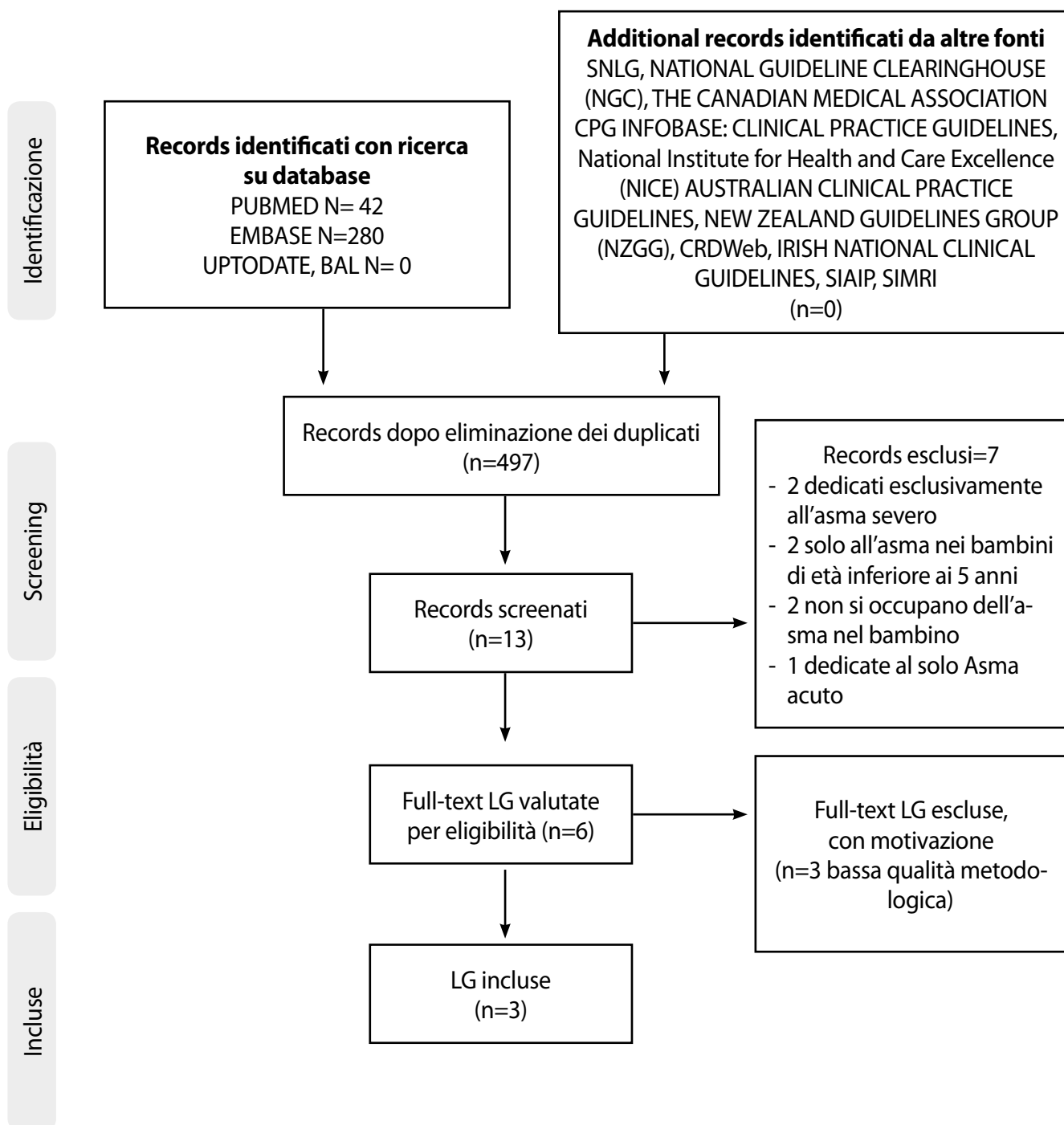
('asthmà/exp OR 'wheezing'/exp) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND [2016-2019]/py

#### COCHRANE LIBRARY

("asthma" OR "wheezing") AND "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"

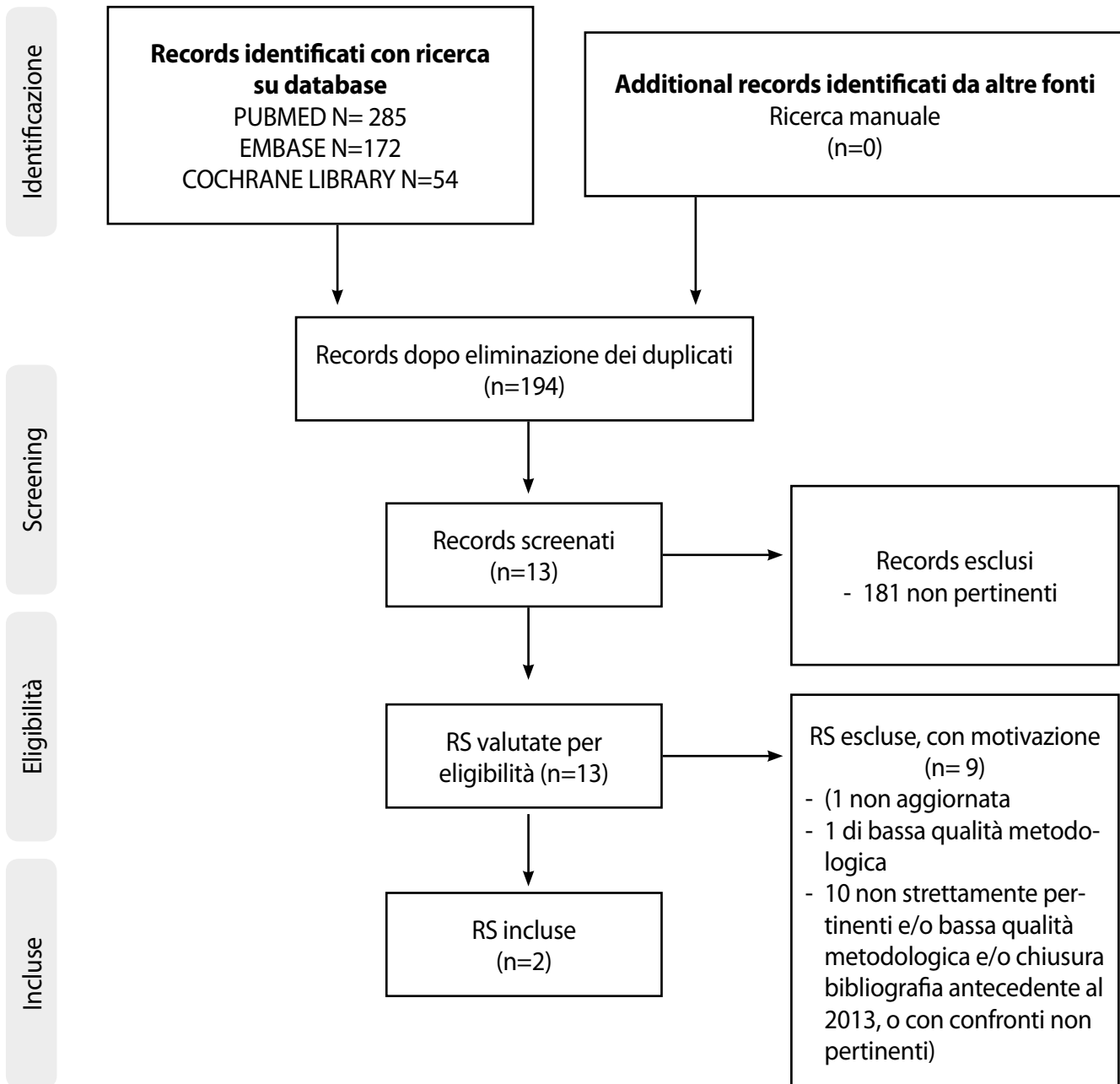
## b. ASMA \_ CSI nell'asma acuto

### Algoritmo ricerca Linee Guida

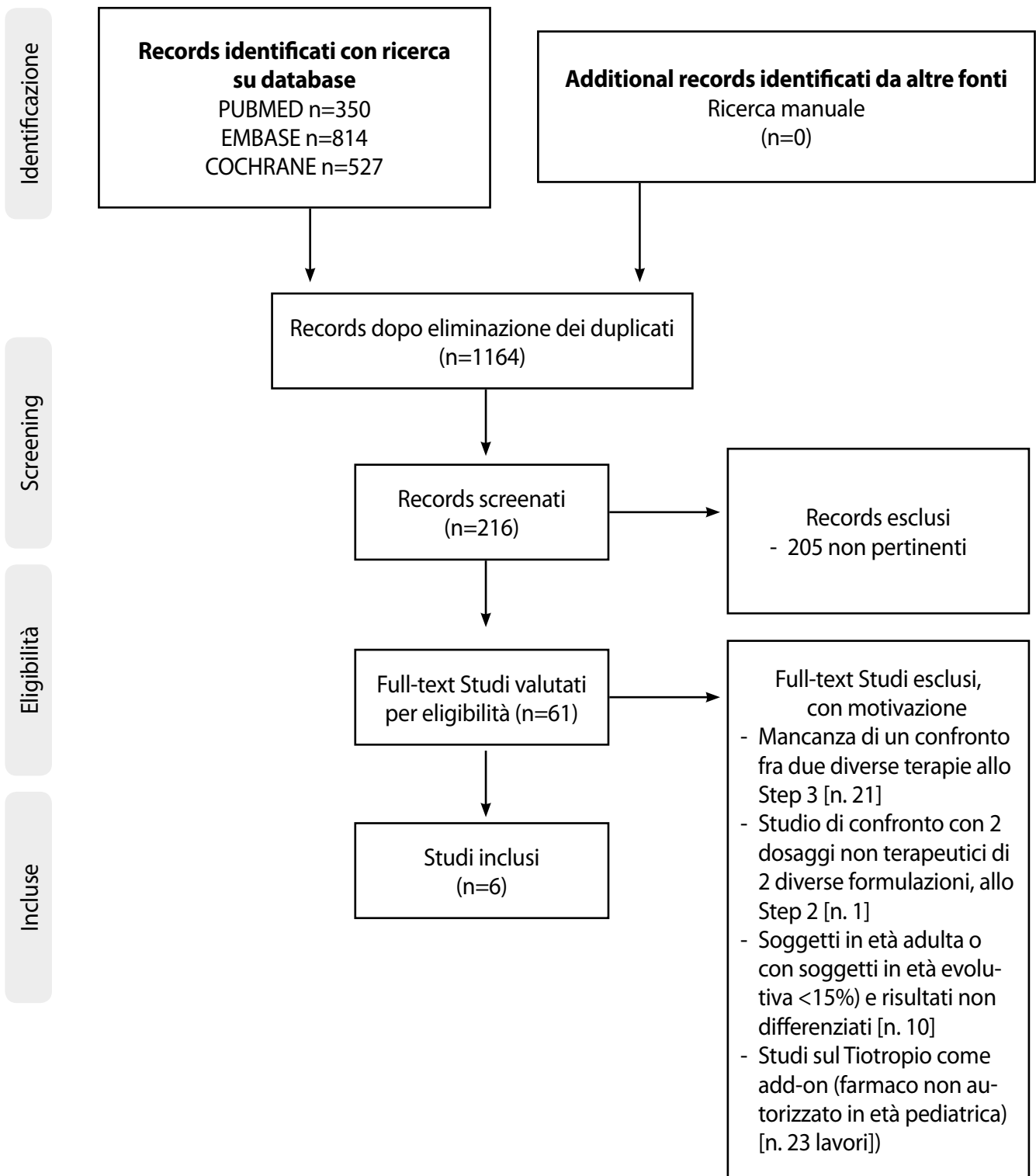


## b-ASMA\_ CSI nell'asma acuto

### Algoritmo ricerca RS



**b-ASMA\_ CSI nell'asma acuto**  
**Algoritmo ricerca RCT**



**B -ASMA CSI Step 2-3**

› ***Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?***

**PICO**

**P2** Nei pazienti in età pediatrica (superiore di 5 anni) ed adolescenziale, affetti da asma non controllato con terapia di fondo allo Step 2 (CSI a basso dosaggio)

**I1** l'aggiunta di LABA ai CSI a basso dosaggio

**I2** l'aggiunta di anti-leucotrieni ai CSI a basso dosaggio

**C** rispetto alla terapia di fondo con CSI a medio o alto dosaggio

**O1** è più efficace nel controllo dell'asma: minor numero di recrudescenze,

minor consumo di rescue therapy,

**O2** una minore necessità di corticosteroidi sistemici?

**O3** un minor tasso di ospedalizzazione?

**O4** è gravato da un minor numero di eventi avversi?

**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

- A. ("adolescent"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp])
- B. ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)
- C. "Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]
- D. 'asthmà/exp OR 'abnormal respiratory sound'/exp OR 'wheezing'/exp OR 'wheezing'

**Fattori d'esposizione / Confronto**

- A. "topic\* corticosteroids"[All Fields]
- B. "inhalatory corticosteroids"[All Fields]

C. "inhaled corticosteroids"[All Fields]

D. "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]

E. 'corticosteroid'/exp

**Esiti**

A. "Exacerbations requiring oral corticosteroids

B. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]

C. symptom-free days

D. asthma symptom score(Day time asthma score, Night time asthma

score)

F. adverse events

G. linear growth

H. "quality of life"[MeSH Terms] OR Quality of life[Text Word]

I. life[Text Word]

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

"Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2014/01/01"[PDat]: "2019/03/20"[PDat])

**EMBASE**

('asthmà/exp OR 'abnormal respiratory sound'/exp) AND 'practice guidelinè/de AND 'human'/de AND [2014-2019]/py AND ([adolescent]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)

**UPTODATE**

<https://www.uptodate-com>

**GIMBE**

<https://www.gimbe.org/ebp/getting.html>

**BIBLIOTECA "ALESSANDRO LIBERATI" (BAL) - LAZIO**

<http://bal.lazio.it/linee-guida/>

**SOCIETY GUIDELINE LINKS: Asthma**

1. European Respiratory Society <https://www.ersnet.org/>
2. American College of Chest Physicians <https://www.chestnet.org/>
3. American Association for Respiratory Care <https://www.aarc.org/>
4. American Thoracic Society <https://www.thoracic.org/>
5. National Heart Blood and Lung Institute <https://www.nhlbi.nih.gov/>
6. European Academy of Allergy and Clinical Immunology <https://www.eaaci.org/>
7. American Academy of Pediatrics <https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx>
8. Società Italiana di Pediatria [www.sip.it](http://www.sip.it)
9. Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica [www.siaip.it](http://www.siaip.it)
10. Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili [www.simri.it](http://www.simri.it)
11. Institute for Clinical Systems Improvement [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
12. Global Initiative for Asthma <https://ginasthma.org/>

**Ricerca Revisioni Sistematiche** - a partire dalla chiusura della ricerca nelle LG NICE (Settembre 2016)

**PUBMED**

- *Clinical Queries:* systematic[sb] AND ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]))
- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory

Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]))

- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/24"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

#### EMBASE

- ('wheezing'/exp OR 'wheezing' OR 'asthmà/exp OR 'asthmà) AND [2016-2019]/py AND ([adolescent]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
- ('wheezing'/exp OR 'wheezing'

OR 'asthmà/exp OR 'asthmà) AND [2016-2019]/py AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)

#### COCHRANE LIBRARY

"Asthma" AND "wheezing"

**Ricerca RCT** - a partire dalla chiusura della ricerca nelle LG NICE (Settembre 2016)

#### PUBMED

- ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2016/09/01"[PDAT]:

"2019/03/31"[PDAT]))=350

- **Clinical Queries:** Therapy/Narrow[filter] AND ("Asthma"[Mesh] OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2016/09/01"[PDAT]: "2019/03/31"[PDAT]))

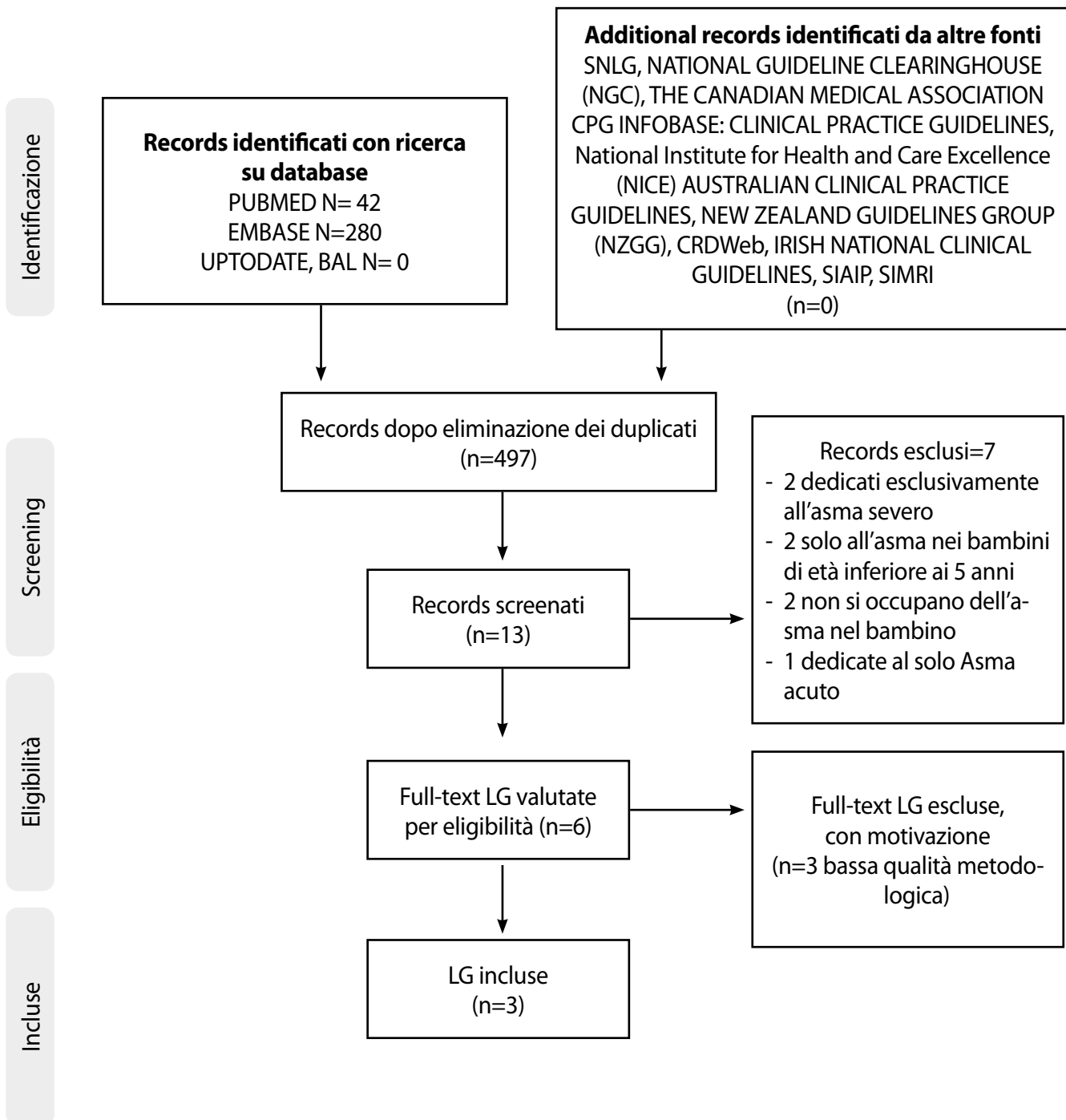
#### EMBASE

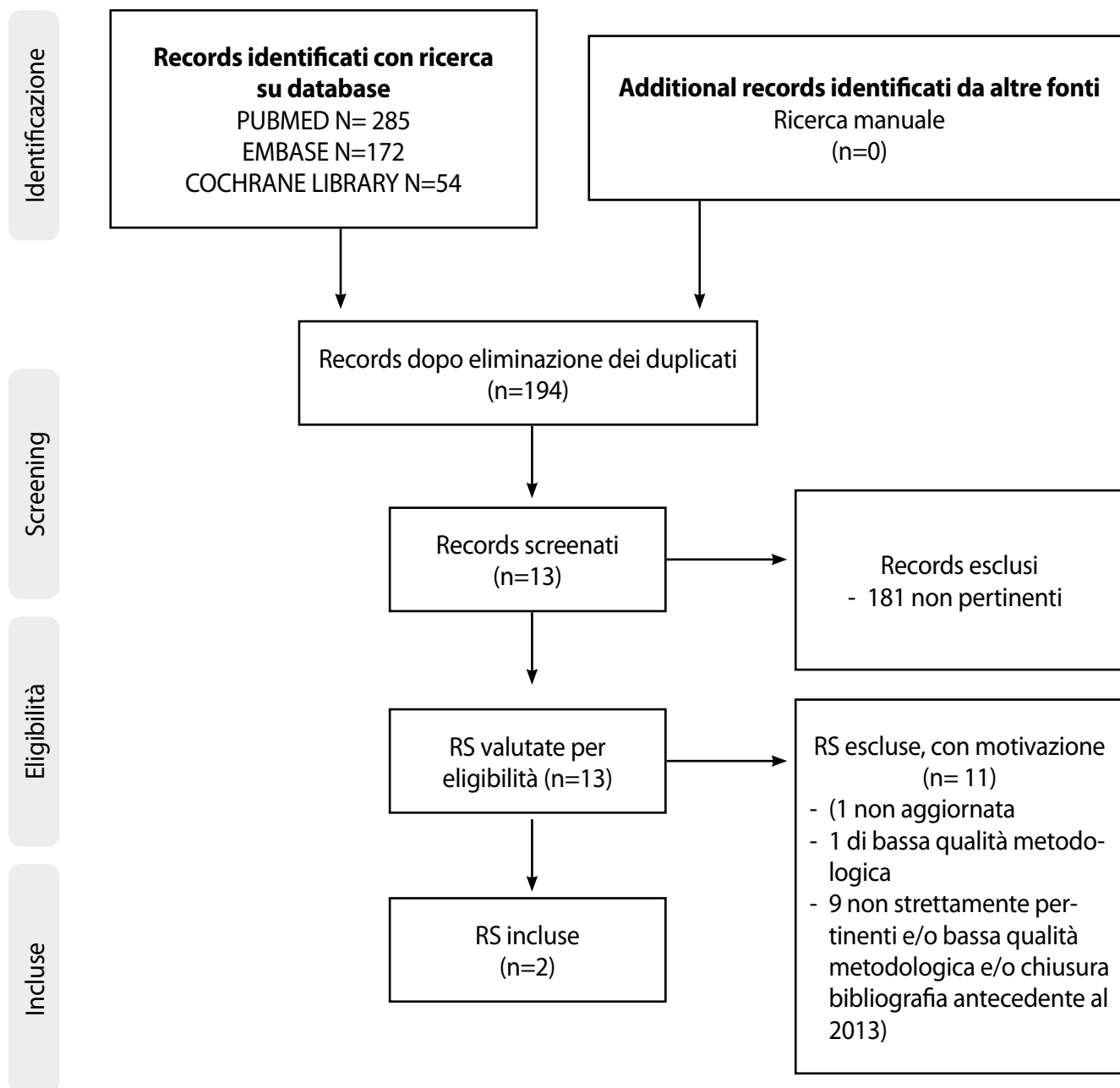
('asthmà/exp OR 'wheezing'/exp) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim) AND 'randomized controlled trial'/de AND [2016-2019]/py

**COCHRANE LIBRARY**("asthma" OR "wheezing") AND "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"

## b. ASMA \_ CSI Step 2-3

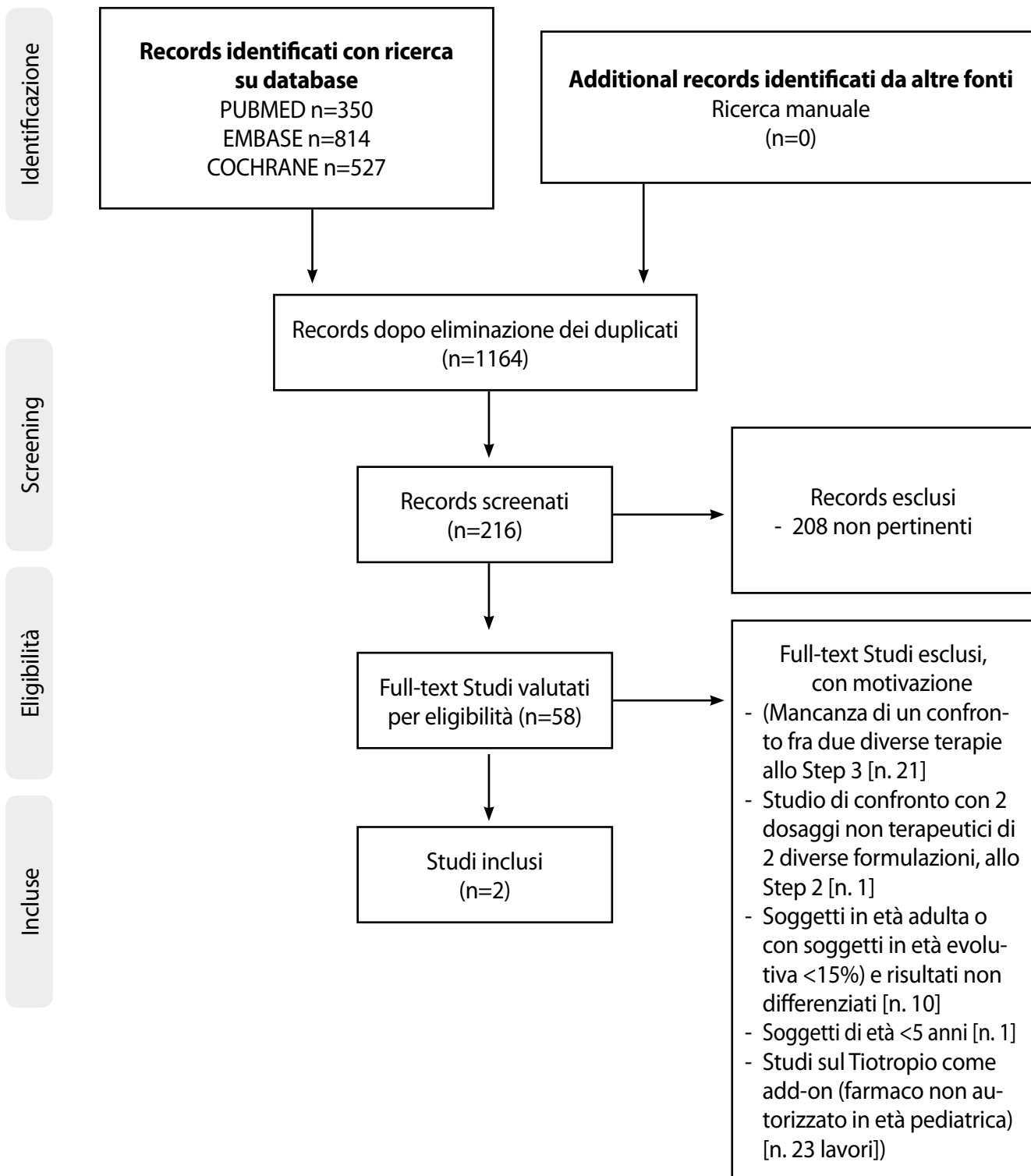
### Algoritmo ricerca Linee Guida



**b-ASMA****Algoritmo ricerca RS**



**b-ASMA**  
**Algoritmo ricerca RCT**



**c-RINITE PERSISTENTE****PICOs**

› *In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?*

› *È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?*

**a.**

**P1** Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente allergica

**P2** Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente non allergica

I il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo

**C** rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI

**O** consentono di ridurre il Symptoms Score, il Medication Score, le complicanze

**b.**

**P** Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente

I il trattamento topico con CSI ed altri farmaci (es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)

**C** rispetto al trattamento topico con i soli CSI

**O** è più efficace nel ridurre il Symptoms Score, il Medication Score, le complicanze

**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

A. ("adolescent"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp]))

B. ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim OR [young adult]/lim

AND

A. "rhinitis"[MeSH Terms] OR rhinitis[Text Word]

**Fattori d'esposizione / Confronto**

A. corticosteroid\*

B. inhal\* corticosteroid\*

C. topical corticosteroid\*

D. mometasone OR beclometas\* OR Fluticason\*

E. histamine h1 antagonists [MeSH Terms]

**Esiti**

A. "medication score" OR "medication score\*" OR "symptom score" OR "symptom score\*"

B. "complications"[Subheading] OR complications[Text Word]

C. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]

D. "hospitalization"[MeSH Terms] OR hospitalization[Text Word]

E. " emergency medical services "[MeSH Terms]

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

("rhinitis"[MeSH Terms] OR "rhinitis"[All Fields]) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2013/12/28"[PDat]: "2018/12/26"[PDat])

**EMBASE**

('allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis') AND ('practice guidelinè/exp OR 'practice guidelinè) AND ('guidelines'/exp OR 'guidelines') AND [2013-2018]/py

**UPTODATE****SOCIETY GUIDELINE LINKS: RHINITIS**

International, United States, Europe, United Kingdom, Australia, Japan SNLG, National Guideline Clearinghouse (NGC), The Canadian Medical Association CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Australian Clinical Practice Guidelines, New Zealand Guidelines Group (NZGG), CRDWeb, Irish National Clinical

Guidelines, SIAIP, SIMRI

**Ricerca Revisioni Sistematiche COCHRANE LIBRARY**

'rhinitis in Title Abstract Keyword' Custom date range Topics: 01.01.2013-24.11.2018

**EMBASE**

('rhinitis'/exp OR rhinitis) AND ('corticosteroid'/exp OR corticosteroid) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2016-2018]/py

**PUBMED Clinical Queries**

systematic[sb] AND (rhinitis AND (corticosteroid\* OR Mometasone OR beclometas\* OR Fluticason\*)) Filters activated: Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, Publication date from 2016/07/01 to 2018/12/31

**Ricerca RCT****PUBMED Clinical Queries**

(Therapy/Broad[filter]) AND (rhinitis AND (corticosteroid\* OR Mometasone OR beclometas\* OR Fluticason\*)) Filters activated: Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/07/01 to 2018/12/31

**EMBASE**

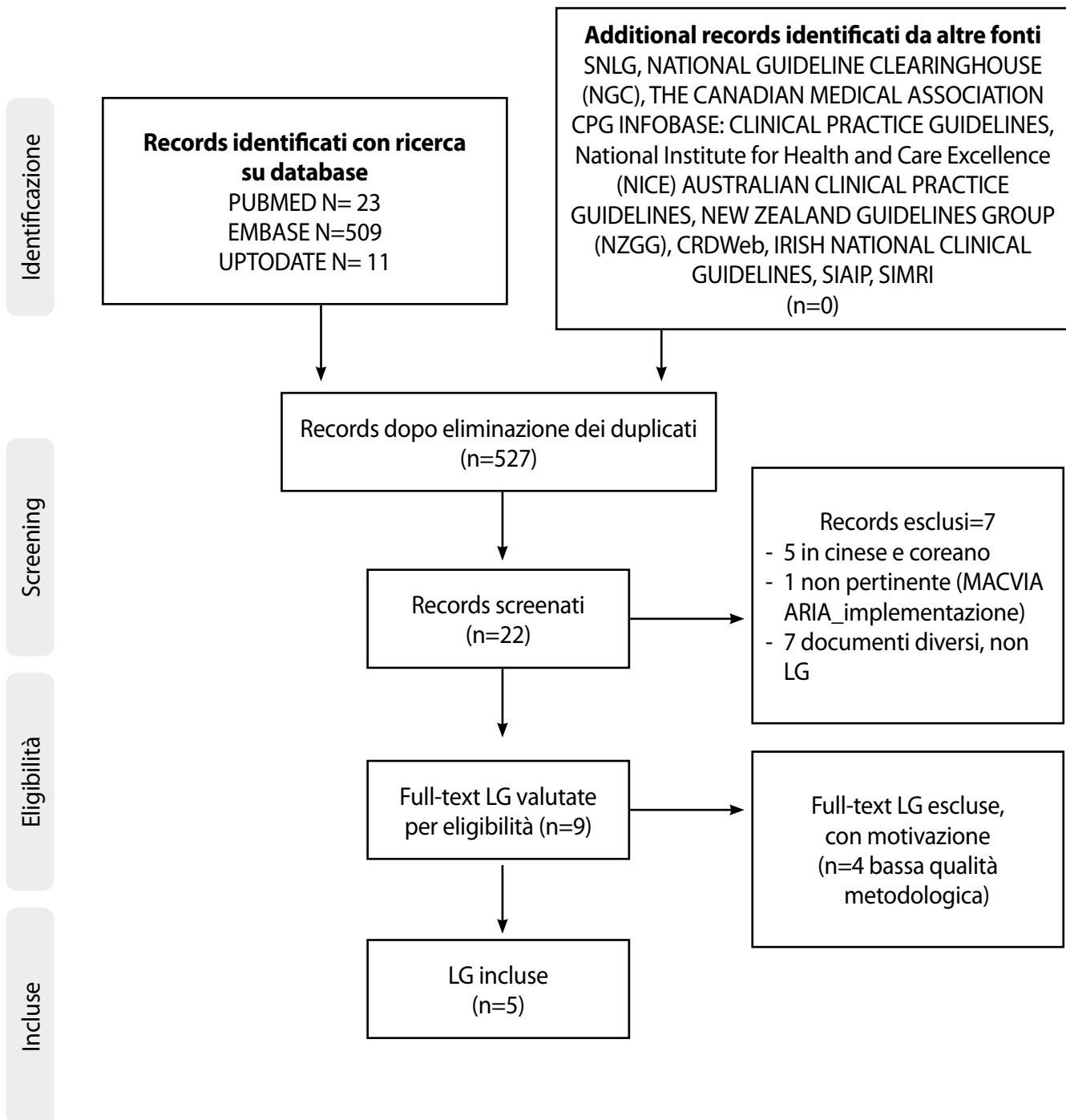
('rhinitis'/exp OR rhinitis) AND ('corticosteroid'/exp OR corticosteroid) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2017-2018]/py AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim OR [young adult]/lim)

**COCHRANE LIBRARY**

'rhinitis in Title Abstract Keyword' Custom date range Topics: 01.01.2013-24.11.2018

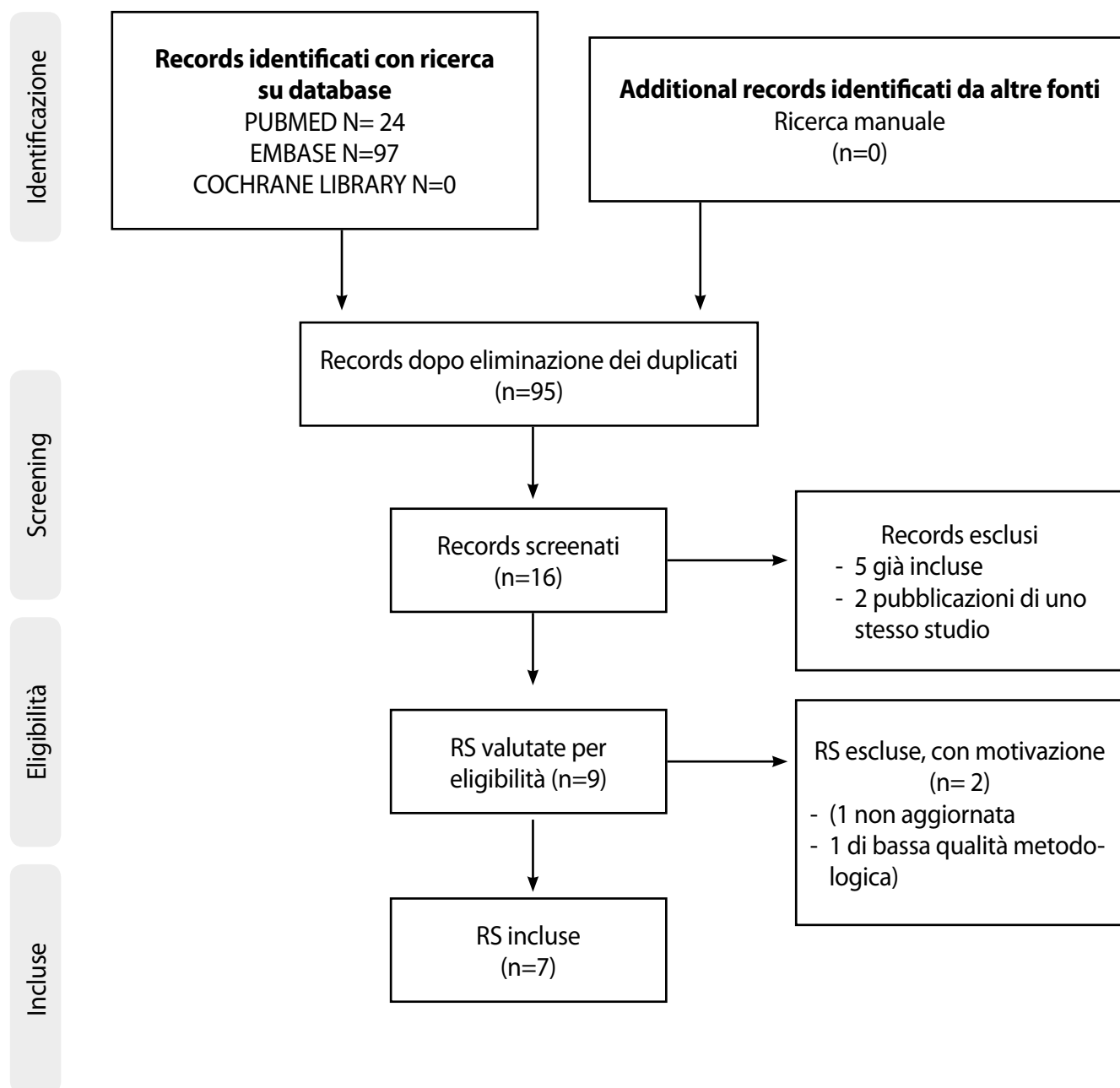
## c-RINITE PERSISTENTE

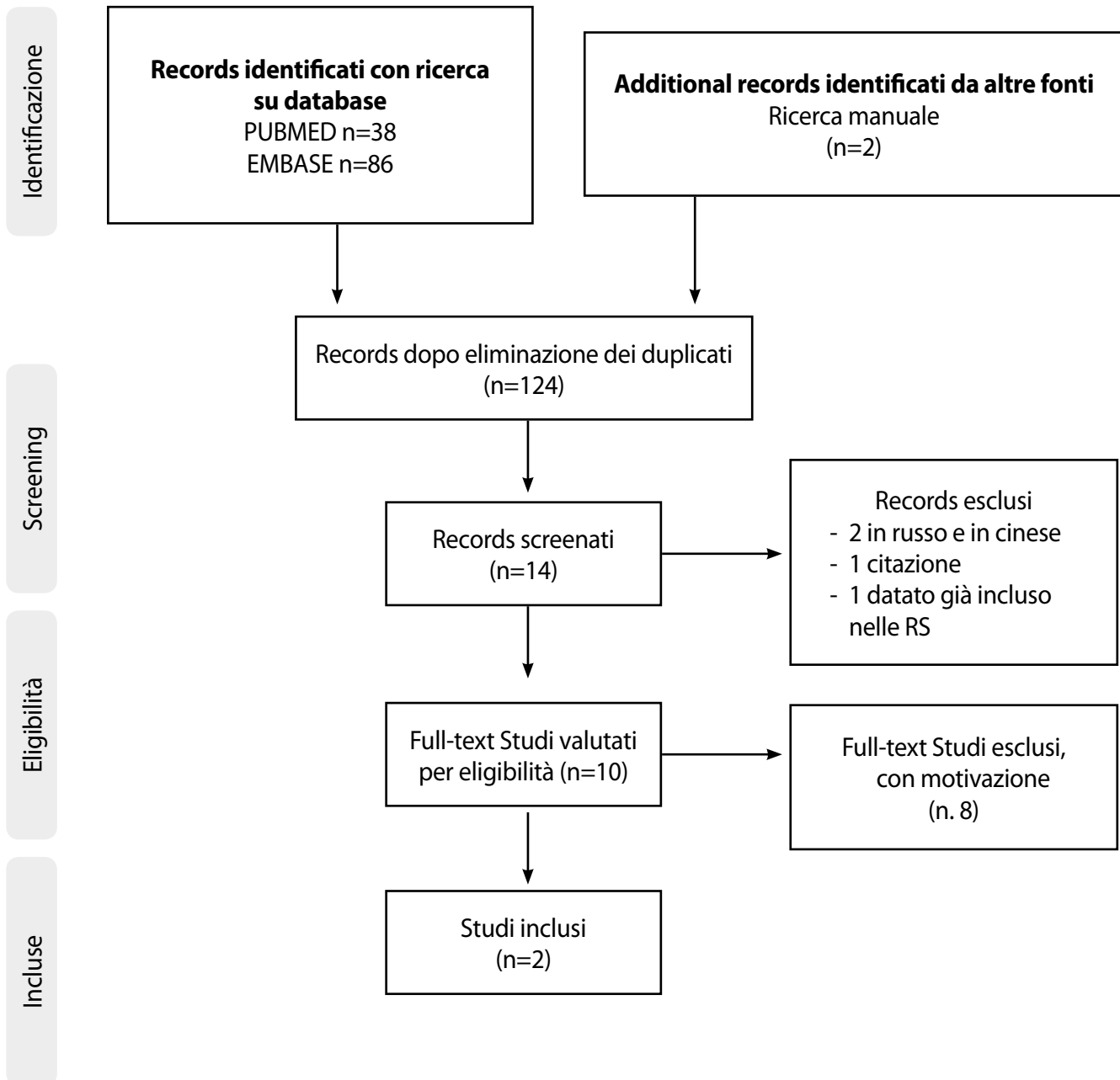
## Algoritmo ricerca Linee Guida



## c-RINITE PERSISTENTE

## Algoritmo ricerca RS



**c-RINITE PERSISTENTE**  
**Algoritmo ricerca RCT**

**d-RINOSINUSITE****PICOs**

- › È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite acuta?
- › È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite cronica?

**a.**

**P1** Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite acuta (RSA)

**I** il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo

**C** rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI

**O** consentono di ridurre il Symptoms Score?

**b.**

**P2** Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica

**I** il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo

**C** rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI

**O** consentono di ridurre il Symptoms Score?

**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

- A. ("adolescent"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp]))
- B. ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)
- C. "Sinusitis"[Mesh] OR "chronic rhinosinusitis"[All Fields] OR "acute rhinosinusitis"[All Fields]
- D. 'sinusitis'/exp OR 'rhinosinusitis'/exp

**Fattori d'esposizione / Confronto**

- A. "intranasal corticosteroids"[All Fields]
- B. "topic\* corticosteroids"[All Fields]

C. "inhalatory corticosteroids"[All Fields]

D. "inhaled corticosteroids"[All Fields]

E. "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]

F. 'corticosteroid'/exp

**Esiti**

A. "symptom score"

B. "symptom score"

C. "complications"[Subheading] OR complications[Text Word]

D. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence[Text Word]

E. "hospitalization"[MeSH Terms] OR hospitalization[Text Word]

F. " emergency medical services "[MeSH Terms]

G. "quality of life"[MeSH Terms] OR Quality of life[Text Word]

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

("Sinusitis"[Mesh] OR "chronic rhinosinusitis"[All Fields] OR "acute rhinosinusitis"[All Fields]) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2014/02/17"[PDat]: "2019/02/15"[PDat])

("intranasal corticosteroids"[All Fields] OR "topic\* corticosteroids"[All Fields] OR "inhalatory corticosteroids"[All Fields] OR "inhaled corticosteroids"[All Fields] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) AND ("Sinusitis"[Mesh] OR "chronic rhinosinusitis"[All Fields] OR "acute rhinosinusitis"[All Fields])

**EMBASE**

('chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinosinusitis' OR 'acute rhinosinusitis'/exp OR 'acute rhinosinusitis' OR 'sinusitis'/exp OR 'chronic sinusitis') AND ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline') AND

('guidelines'/exp OR 'guidelines') AND [2014-2019]/py

**UPTODATE**

Rhinosinusitis

**SOCIETY GUIDELINE LINKS:** Sinusitis, Rhinosinusitis

International, United States, Europe, United Kingdom, Australia, Japan SNLG, National Guideline Clearinghouse (NGC), The Canadian Medical Association CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Australian Clinical Practice Guidelines, New Zealand Guidelines Group (NZGG), CRDWeb, Irish National Clinical Guidelines, SIAIP, SIMRI

**Ricerca Revisioni Sistematiche****PUBMED**

("intranasal corticosteroids"[All Fields] OR "topic\* corticosteroids"[All Fields] OR "inhalatory corticosteroids"[All Fields] OR "inhaled corticosteroids"[All Fields] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) AND ("Sinusitis"[Mesh] OR "chronic rhinosinusitis"[All Fields] OR "acute rhinosinusitis"[All Fields])

**EMBASE**

('sinusitis'/exp OR sinusitis OR 'rhinosinusitis'/exp OR rhinosinusitis) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim OR [young adult]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2011-2018]/py

**COCHRANE LIBRARY**

'sinusitis AND corticosteroidi' in Title Abstract Keyword'

**Ricerca RCT****PUBMED**

("intranasal corticosteroids"[All Fields] OR "topic\* corticosteroids"[All Fields] OR "inhalatory corticosteroids"[All Fields] OR "inhaled corticosteroids"[All Fields] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) AND ("Sinusitis"[Mesh] OR "chronic rhinosinusitis"[All Fields] OR "acute rhinosinusitis"[All Fields]) AND ("2016/02/01"[PDAT]:

"2019/02/10"[PDAT]

**EMBASE**

'sinusitis'/exp OR 'rhinosinusitis'/exp AND 'corticosteroid'/exp AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim) AND ('clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de

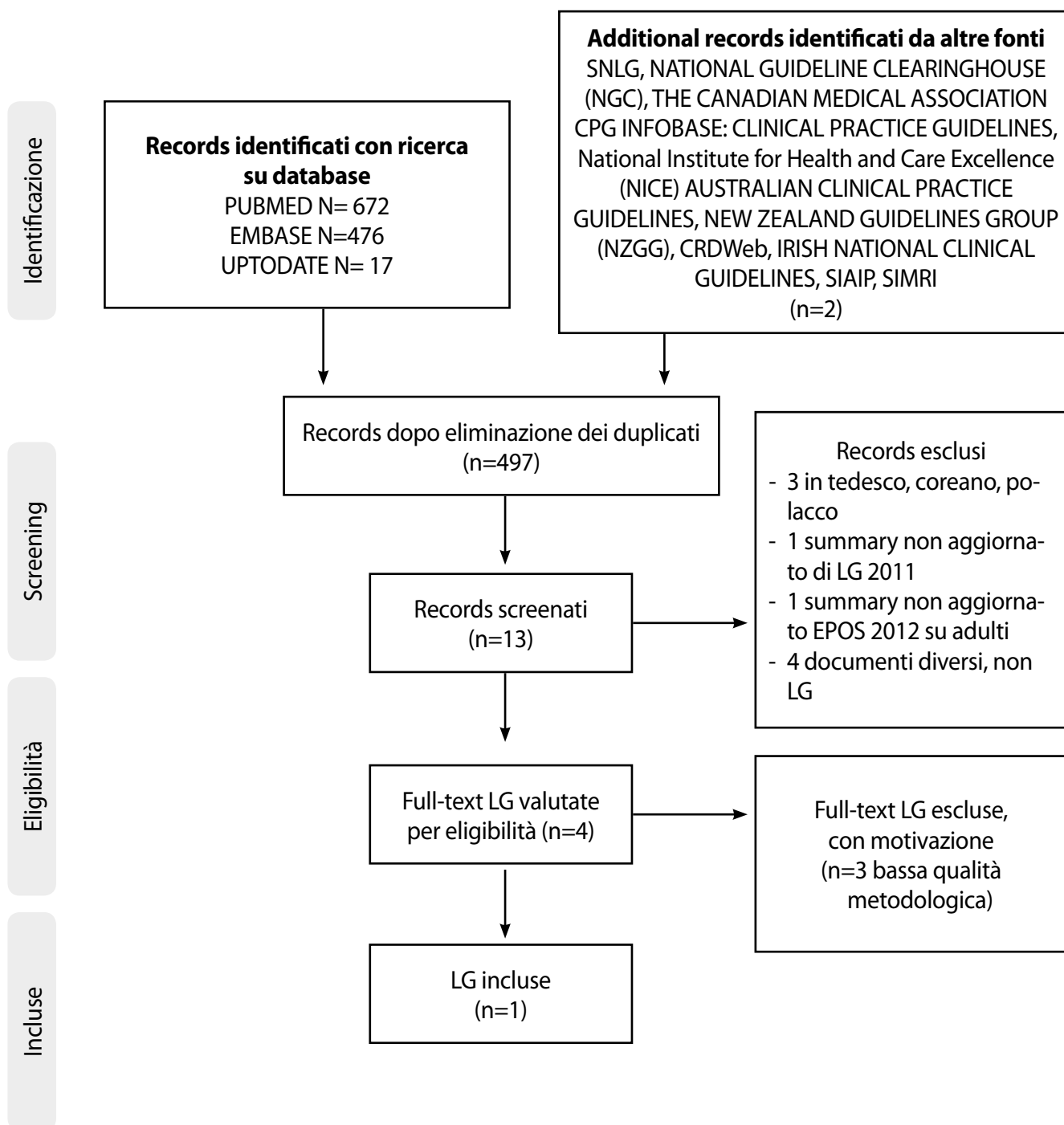
OR 'double blind procedure'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py)

**COCHRANE LIBRARY**

Ricerca avanzata 'sinusitis AND corticosteroidi'

## d-RINOSINUSITE

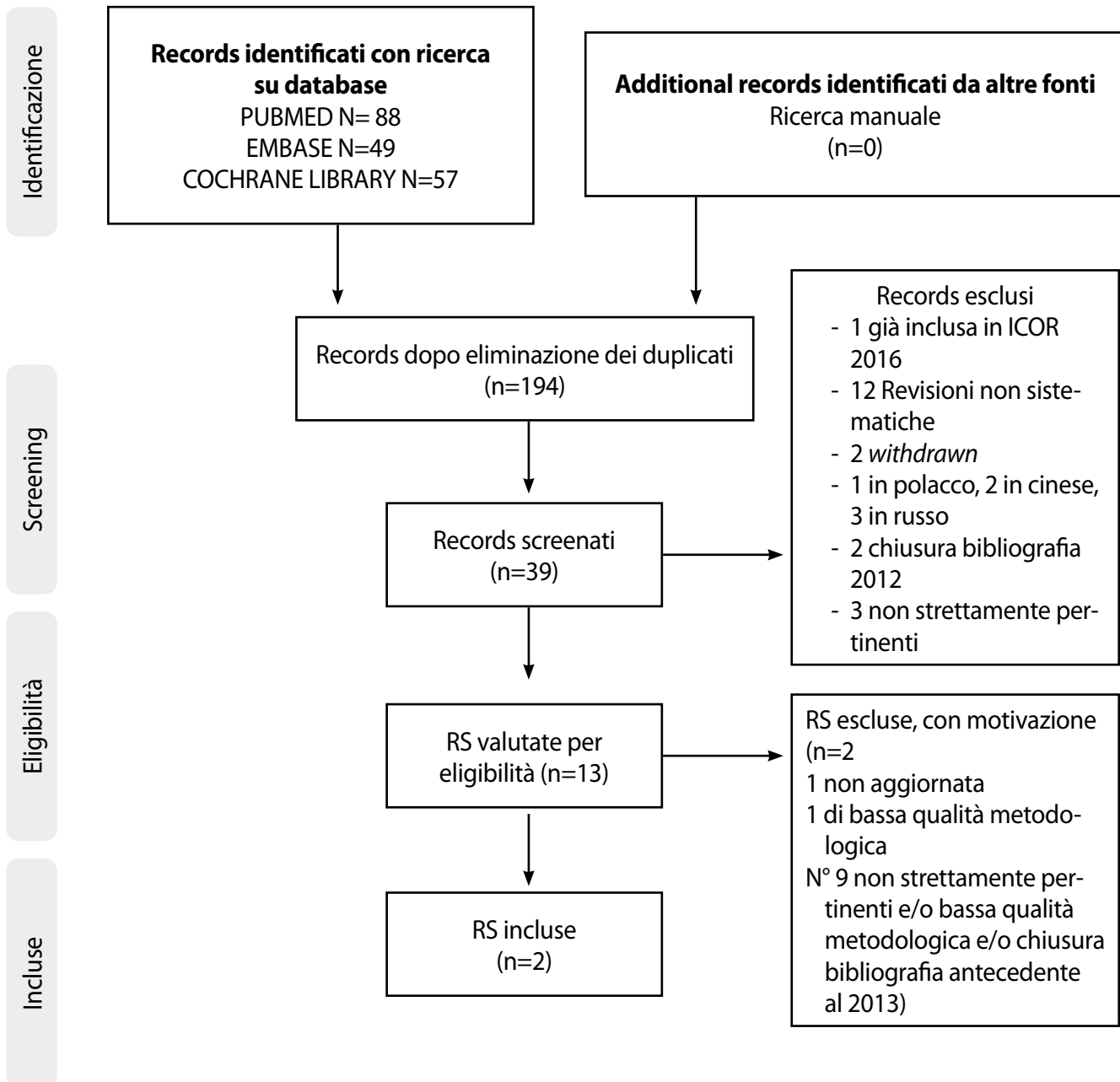
## Algoritmo ricerca Linee Guida





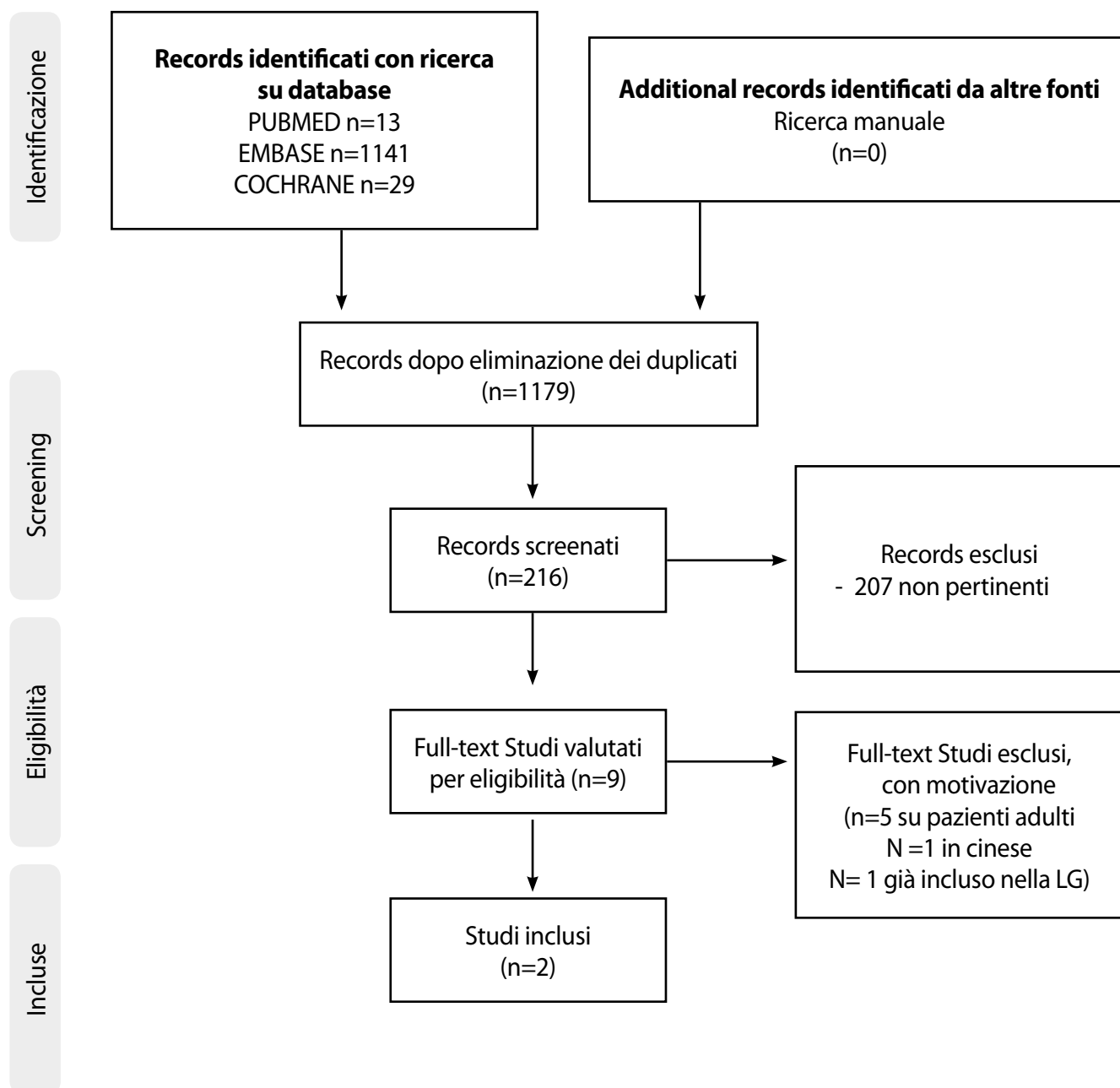
## d-RINOSINUSITE

### Algoritmo ricerca RS



## d-RINOSINUSITE

### Algoritmo ricerca RCT



**e-IPERTROFIA ADENOIDEA****PICOs****› Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidea?****a.****P** Nei pazienti in età pediatrica affetti da ipertrofia adenoidea**I** il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo**C** rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI**O** consente di ridurre il grado dell'ipertrofia, le complicanze, gli interventi di adenoidectomia?**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

("adolescent"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms:noexp])) AND

A. "adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]

B. "hypertrophy"[MeSH Terms] OR hypertrophy[Text Word]

C. "hypertrophy"[MeSH Terms] OR enlargement[Text Word]

D. Adenotonsillar Hypertrophy

**Fattori d'esposizione / Confronto**

A. Inhal\* corticosteroid\*

B. topical corticosteroid\*

C. "nebulizers and vaporizers"[MeSH Terms] OR Inhalation Device\* [Text Word] OR Inhaler[Text Word]

D. "steroids"[MeSH Terms] OR steroids[Text Word]

E. topical steroids

F. nasal steroids

G. fluticasone propionate

H. budesonide,

I. mometasone

J. beclometasone

**Esiti**

A. "medication score" OR "medication score\*" OR "symptom score"

OR "symptom score\*"

B. "complications"[Subheading] OR complications[Text Word]

C. "malocclusion"[MeSH Terms] OR malocclusion[Text Word]

D. "adenoidectomy"[MeSH Terms] OR adenoidectomy[Text Word]

E. "nasal obstruction"[MeSH Terms] OR nasal obstruction[Text Word]

F. "sleep apnea syndromes"[MeSH Terms] OR sleep apnea[Text Word]

G. Nasal obstruction

H. obstructive sleep apnea

I. OSAS—obstructive sleep apnea syndrome

J. "Otitis Media with Effusion"[MeSH] OR "Middle Ear Effusion"

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

#1

((((((((((((((((((((hypertrophy) OR "Hypertrophy"[Majr]) OR hyperplasia) OR "Hyperplasia"[Mesh])) AND ((adenoid\*) OR "Adenoids"[Mesh])))) OR "adenoid hypertrophy") OR "adenotonsillar hypertrophy")) OR malocclusion) OR "Malocclusion"[Mesh]) OR adenoidectomy) OR "Adenoidectomy"[Mesh]) OR "Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh]) OR "obstructive sleep apnea") OR "Otitis Media with Effusion"[Mesh]) OR "Middle Ear Effusion")) AND (((((((((((("Steroids"[Mesh]) OR steroid) OR corticosteroids) OR "inhaled corticosteroids") OR "topical corticosteroid") OR "intranasal steroid") OR budesonide) OR fluticasone) OR beclomethasone) OR "mometasone furoate nasal spray")

#2

(("adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]) AND ("hypertrophy"[MeSH Terms]) OR hyper-

trophy[Text Word] OR enlargement[Text Word])) OR (adenotonsillar hypertrophy)) AND ("Inhal\* corticosteroid\*" OR "topical corticosteroid\*" OR "steroids"[MeSH Terms] OR steroids[Text Word] OR "Topical steroids" OR "Fluticasone propionate" OR fluticasone OR budesonide OR "Nasal steroid\*") AND ("medication score" OR "medication score\*" OR "symptom score" OR "symptom score\*" OR "complications"[Subheading] OR complications[Text Word] OR "malocclusion"[MeSH Terms] OR malocclusion[Text Word] OR "adenoidectomy"[MeSH Terms] OR adenoidectomy[Text Word] OR "nasal obstruction"[MeSH Terms] OR nasal obstruction[Text Word] OR "sleep apnea syndromes"[MeSH Terms] OR sleep apnea[Text Word])

*Filters activated: Guideline, Practice Guideline. Clear all to show 1589 items.***EMBASE**

#1

'adenoid hypertrophy'/exp AND 'practice guideline'/de

#2

('adenoids'/exp OR adenoids OR 'adenoids hypertrophy') AND ('hypertrophy'/exp OR hypertrophy) AND ('inhaled corticosteroid' OR 'topical corticosteroid' OR 'steroids'/exp OR steroids OR 'topical steroids' OR 'fluticasone propionate'/exp OR 'fluticasone propionate' OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR budesonide OR 'nasal steroid') AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)

**UPTODATE**Management of obstructive sleep apnea in children - *Link Guidelines*

**SOCIETY GUIDELINE LINKS: ADENOIDS**

International, United States, Europe, United Kingdom, Australia, Japan SNLG, National Guideline Clearinghouse (NGC), The Canadian Medical Association CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Australian Clinical Practice Guidelines, New Zealand Guidelines Group (NZGG), CRDWeb, Irish National Clinical Guidelines, SIAIP, SIMRI, SIOP.

**Ricerca Revisioni Sistematiche COCHRANE LIBRARY**

"adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]

Custom date range Topics:  
01.01.2013-24.11.2018

**PUBMED**

#1

((("adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]) AND ("hypertrophy"[MeSH Terms] OR hypertrophy[Text Word] OR enlargement[Text Word])) OR adenotonsillar hypertrophy) AND ((Inhal\* corticosteroid\*) OR (topical corticosteroid\*) OR "steroids"[MeSH Terms] OR steroids[Text Word] OR (Topical steroids) OR (Fluticasone propionate) OR budesonide OR (Nasal steroid\*))

Filters activated: Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews,

#2

((("adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]) AND ("hypertrophy"[MeSH Terms]) OR hypertrophy[Text Word] OR enlargement[Text Word])) OR (adenotonsillar hypertrophy) AND ("Inhal\* corticosteroid\*" OR "topical corticosteroid\*" OR "steroids"[MeSH Terms]

OR steroids[Text Word] OR "Topical steroids" OR "Fluticasone propionate" OR fluticasone OR budesonide OR "Nasal steroid\*") AND ("medication score" OR "medication score\*" OR "symptom score" OR "symptom score\*" OR "complications"[Subheading] OR complications[Text Word] OR "malocclusion"[MeSH Terms] OR malocclusion[Text Word] OR "adenoidectomy"[MeSH Terms] OR adenoidectomy[Text Word] OR "nasal obstruction"[MeSH Terms] OR nasal obstruction[Text Word] OR "sleep apnea syndromes"[MeSH Terms] OR sleep apnea[Text Word])

Filters activated: Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews,

#3

((((((((((((((((((hypertrophy) OR "Hypertrophy"[Majr]) OR hyperplasia) OR "Hyperplasia"[Mesh])) AND ((adenoid\*) OR "Adenoids"[Mesh])))) OR "adenoid hypertrophy") OR "adenotonsillar hypertrophy")) OR malocclusion) OR "Malocclusion"[Mesh]) OR adenoidectomy) OR "Adenoidectomy"[Mesh]) OR "Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh]) OR "obstructive sleep apnea") OR "Otitis Media with Effusion"[Mesh]) OR "Middle Ear Effusion")) AND (((((((("Steroids"[Mesh]) OR steroid) OR corticosteroids) OR "inhaled corticosteroids") OR "topical corticosteroid") OR "intranasal steroid") OR budesonide) OR fluticasone) OR beclomethasone) OR "mometasone furoate nasal spray")

**EMBASE**

'adenoid hypertrophy'/exp OR 'adenoid hypertrophy' AND 'systematic review'/de

**Ricerca RCT****PUBMED Clinical Queries**

#1

((("adenoids"[MeSH Terms] OR adenoids[Text Word]) AND ("hypertrophy"[MeSH Terms]) OR hypertrophy[Text Word] OR enlargement[Text Word])) OR (adenotonsillar hypertrophy) AND ("Inhal\* corticosteroid\*" OR "topical corticosteroid\*" OR "steroids"[MeSH Terms] OR steroids[Text Word] OR "Topical steroids" OR "Fluticasone propionate" OR fluticasone OR budesonide OR "Nasal steroid\*") AND ("medication score" OR "medication score\*" OR "symptom score" OR "symptom score\*" OR "complications"[Subheading] OR complications[Text Word] OR "malocclusion"[MeSH Terms] OR malocclusion[Text Word] OR "adenoidectomy"[MeSH Terms] OR adenoidectomy[Text Word] OR "nasal obstruction"[MeSH Terms] OR nasal obstruction[Text Word] OR "sleep apnea syndromes"[MeSH Terms] OR sleep apnea[Text Word])

Filters activated: Controlled Clinical Trial, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Multicenter Study

#2

Related articles  
I62585159/sim

#3

(Therapy/Broad[filter]) AND ((adenoid OR adenoids) AND (mometasone OR "mometasone furoate" OR steroid\* OR "topical steroid" OR fluticasone OR beclomethasone OR corticosteroid\*) AND (otitis OR adenoidectomy OR "sleep apnea"))

Filters activated: Randomized Controlled Trial, published in the last 10 years.

**EMBASE**

('adenoidal hypertrophy'/exp OR 'adenoidal hypertrophy') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)')

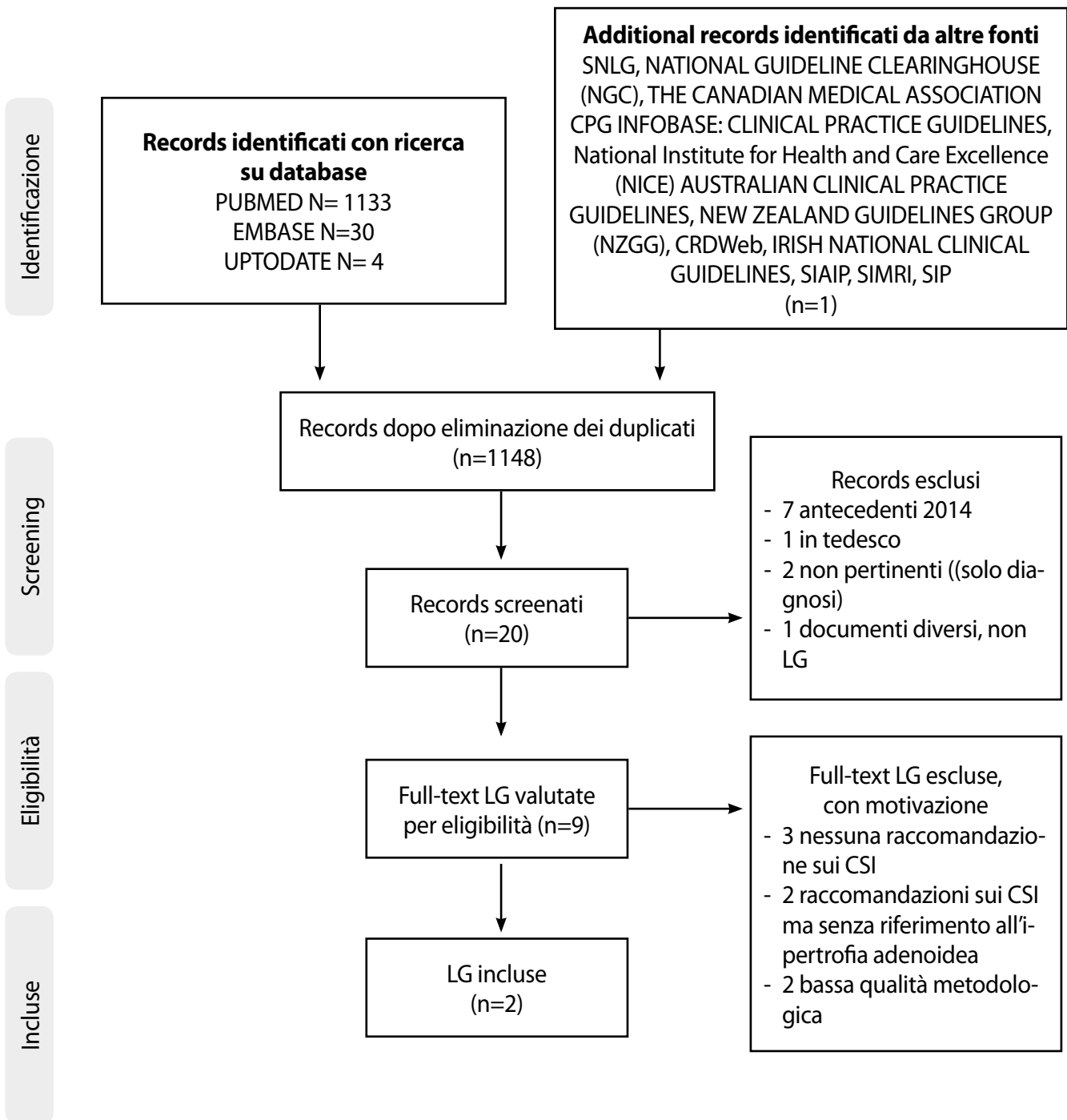
**COCHRANE LIBRARY**

"adenoidal hypertrophy" in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Jul 2019

**e-IPERTROFIA ADENOIDEA**

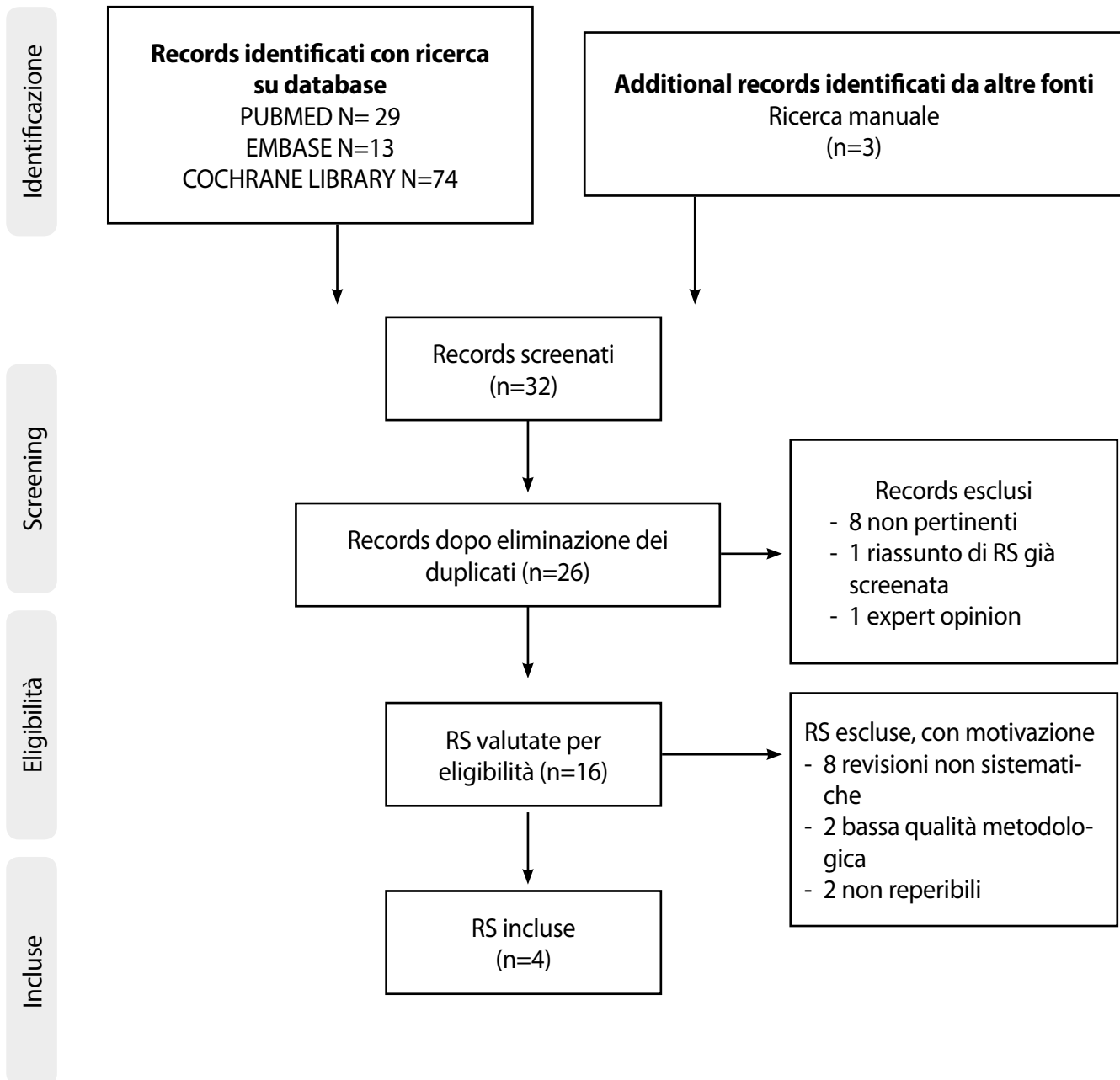
*Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidea?*

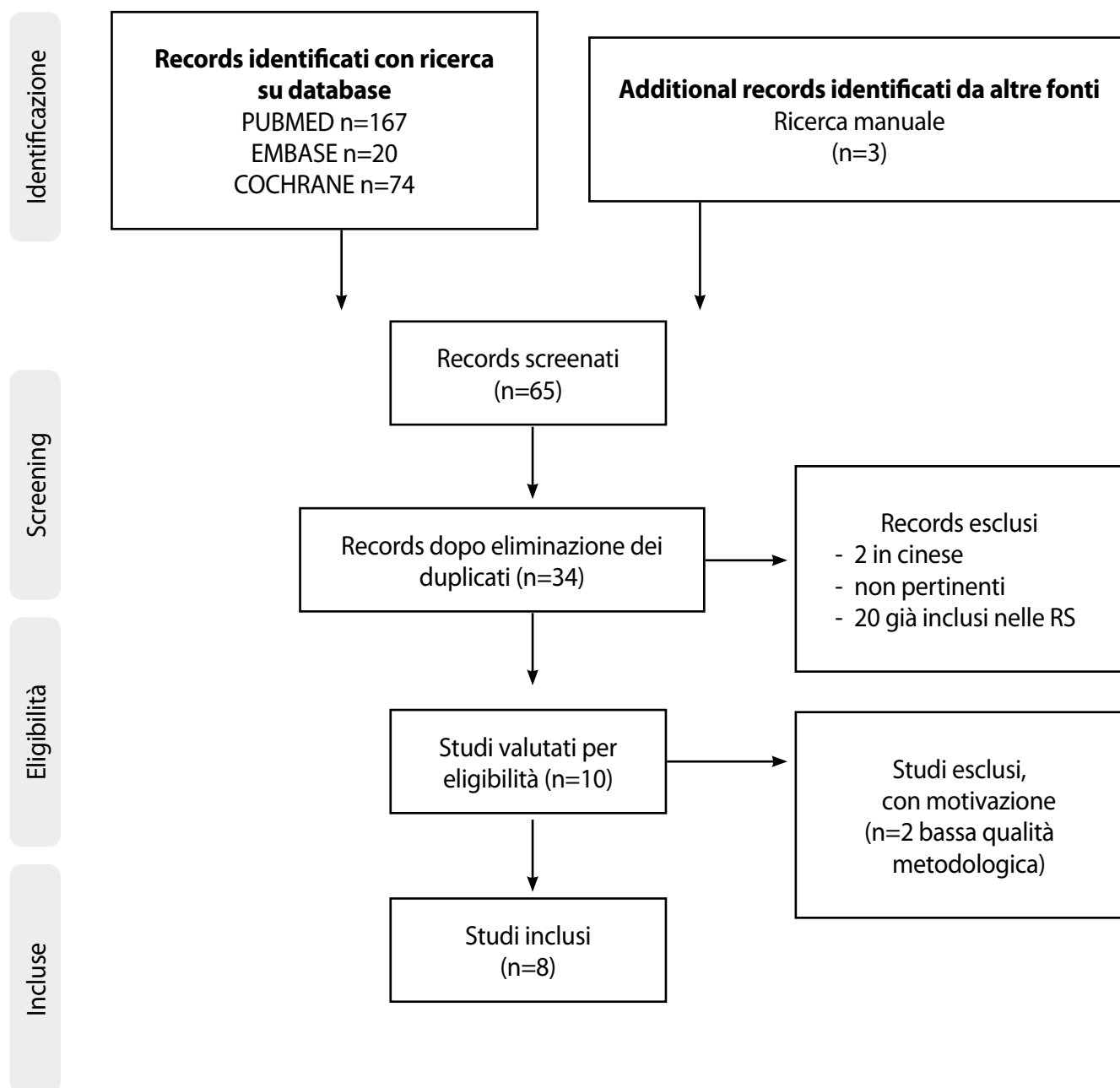
**Algoritmo ricerca Linee Guida**



## e-IPERTROFIA ADENOIDEA

### Algoritmo ricerca RS



**e-IPERTROFIA ADENOIDEA**  
**Algoritmo ricerca RCT**



**f-LARINGOSPASMO (CROUP)**

› È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?

a.

**P** Nei pazienti in età pediatrica affetti da laringospasmo (croup)

**I** i CSI, in monoterapia o in aggiunta alla terapia per via orale e/o all'adrenalina per aerosol

**C** rispetto alla sola terapia orale e/o all'adrenalina per aerosol

**O** consentono di ridurre la durata delle crisi, le recidive, gli accessi al PS, gli eventuali ricoveri?

**PAROLE CHIAVE****Popolazione**

- A. "infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])  
 B. ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [school]/lim OR [young adult]/lim)  
 C. croup OR "acute laryngitis") OR "Laryngitis"[Mesh]) OR laryngotracheitis) OR Laryngismus) OR "Laryngismus"[Mesh])

**Fattori d'esposizione / Confronto**

- A. "topic\* corticosteroids"[All Fields]  
 B. inhalatory corticosteroids"[All Fields]  
 C. "inhaled corticosteroids"[All Fields]  
 D. "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]  
 E. 'corticosteroid'/exp

**Esiti**

- A. "recurrence"[MeSH Terms] OR recurrence [Text Word]  
 B. duration of acute illness [Text Word]  
 C. rate of access to emergency department [Text Word]

D. hospital admission rate [Text Word]

E. adverse events

**Ricerca Linee Guida****PUBMED**

"Croup"[Mesh] OR "Laryngitis"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

**EMBASE**

'croup'/exp OR 'acute laryngitis'/exp AND 'practice guideline'/de AND ([child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)

**UPTODATE**

<https://www.uptodate-com>

**BMJ Best Practice**

<https://bestpractice.bmj.com/info/Managementguidelines>  
 "croup"

**SOCIETY GUIDELINE LINKS:** <https://www.gimbe.org/ebp/getting.html>

International, United States, Europe, United Kingdom, Australia, Japan SNLG, National Guideline Clearinghouse (NGC), The Canadian Medical Association CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Australian Clinical Practice Guidelines, New Zealand Guidelines Group (NZGG), SIAIP, SIMRI.

**BIBLIOTECA "ALESSANDRO LIBERATI" (BAL) - LAZIO**

<http://bal.lazio.it/linee-guida/>  
<https://www.mja.com.au/journal/>

**Ricerca Revisioni Sistematiche COCHRANE LIBRARY**

"croup"

**PUBMED**

#1  
 systematic[sb] AND (("croup"[MeSH Terms] OR "croup"[All Fields]) OR ("laryngitis"[MeSH Terms] OR "laryngitis"[All Fields])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

#2

"Laryngitis"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

**EMBASE**

#1

'croup'/exp OR croup AND AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)

#2

'croup'/exp AND 'corticosteroid'/exp AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)

**Ricerca RCT  
PUBMED**

#1

(((((("croup"[MeSH Terms] OR "croup"[All Fields]) OR "acute laryngitis"[All Fields]) OR "Laryngitis"[Mesh]) OR ("croup"[MeSH Terms] OR "croup"[All Fields] OR "laryngotracheitis"[All Fields])) OR ("laryngismus"[MeSH Terms] OR "laryngismus"[All Fields])) OR "Laryngismus"[Mesh]) AND ("inhaled corticosteroids"[All Fields] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2018/01/01"[PDAT]: "2019/06/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH

Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

#2

"Croup"[Mesh] OR "Laryngitis"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2018/01/01"[PDAT]: "2019/06/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

**EMBASE**

#1

'croup'/exp OR 'acute laryngitis'/exp AND 'randomized controlled trial'/de AND (2018:py OR 2019:py) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR

[infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)

#2

('croup'/exp OR 'acute laryngitis'/exp) AND 'corticosteroid'/exp) AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND (2018:py OR 2019:py) AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)

**COCHRANE LIBRARY**

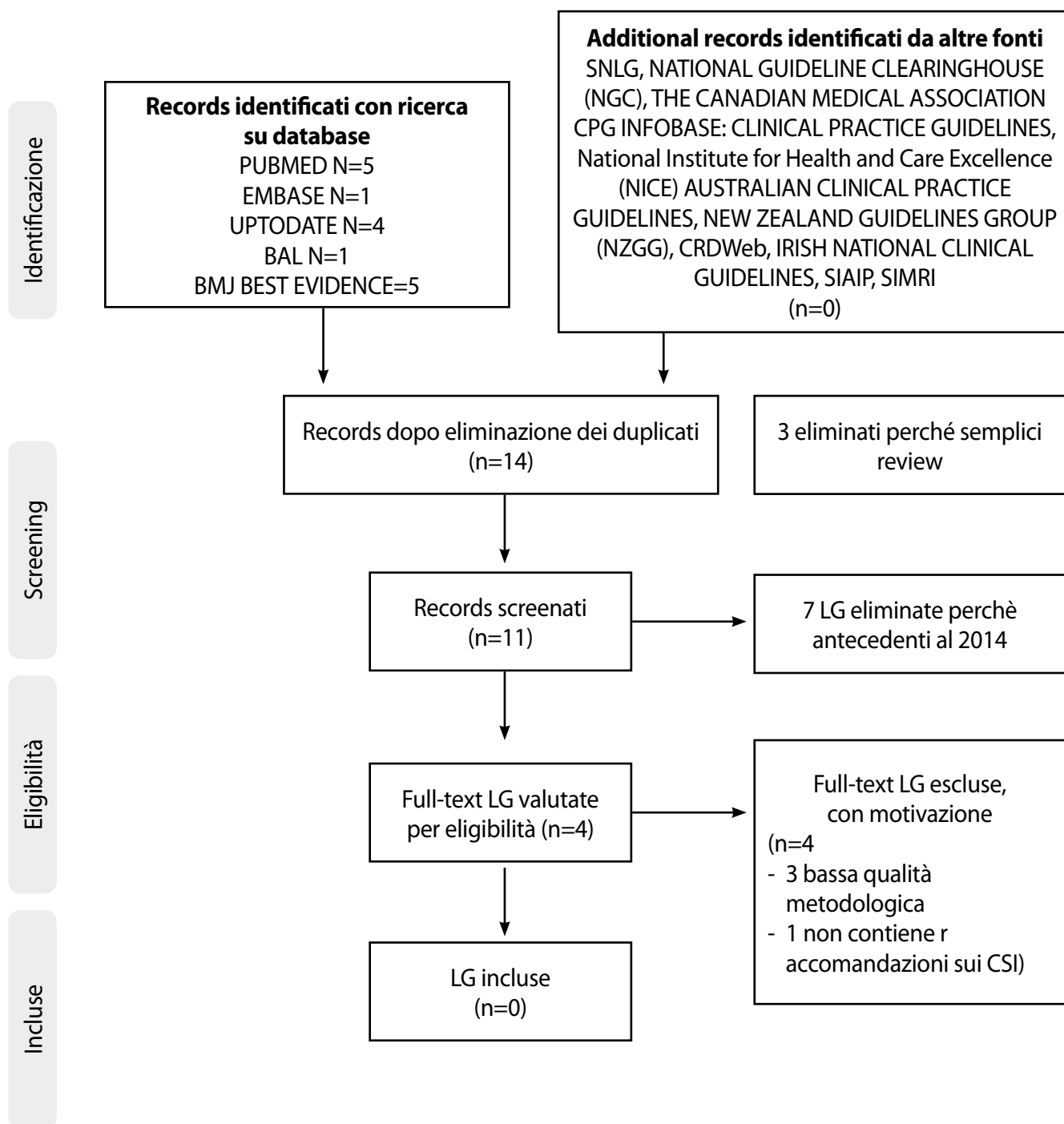
CROUP in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Custom year range 2018-2019

**f. LARINGOSPASMO (CROUP)**

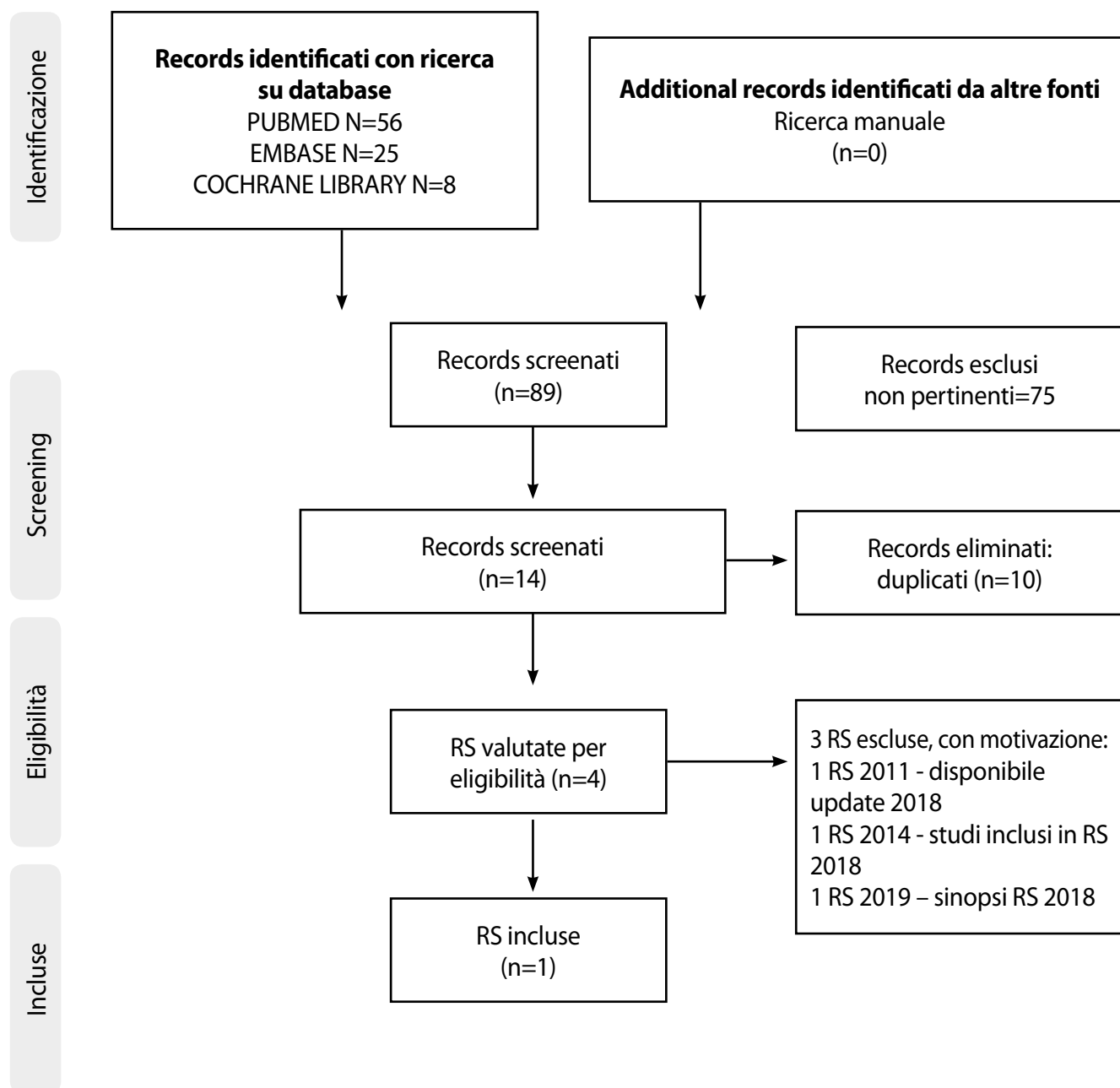
*È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?*

**Algoritmo ricerca Linee Guida**



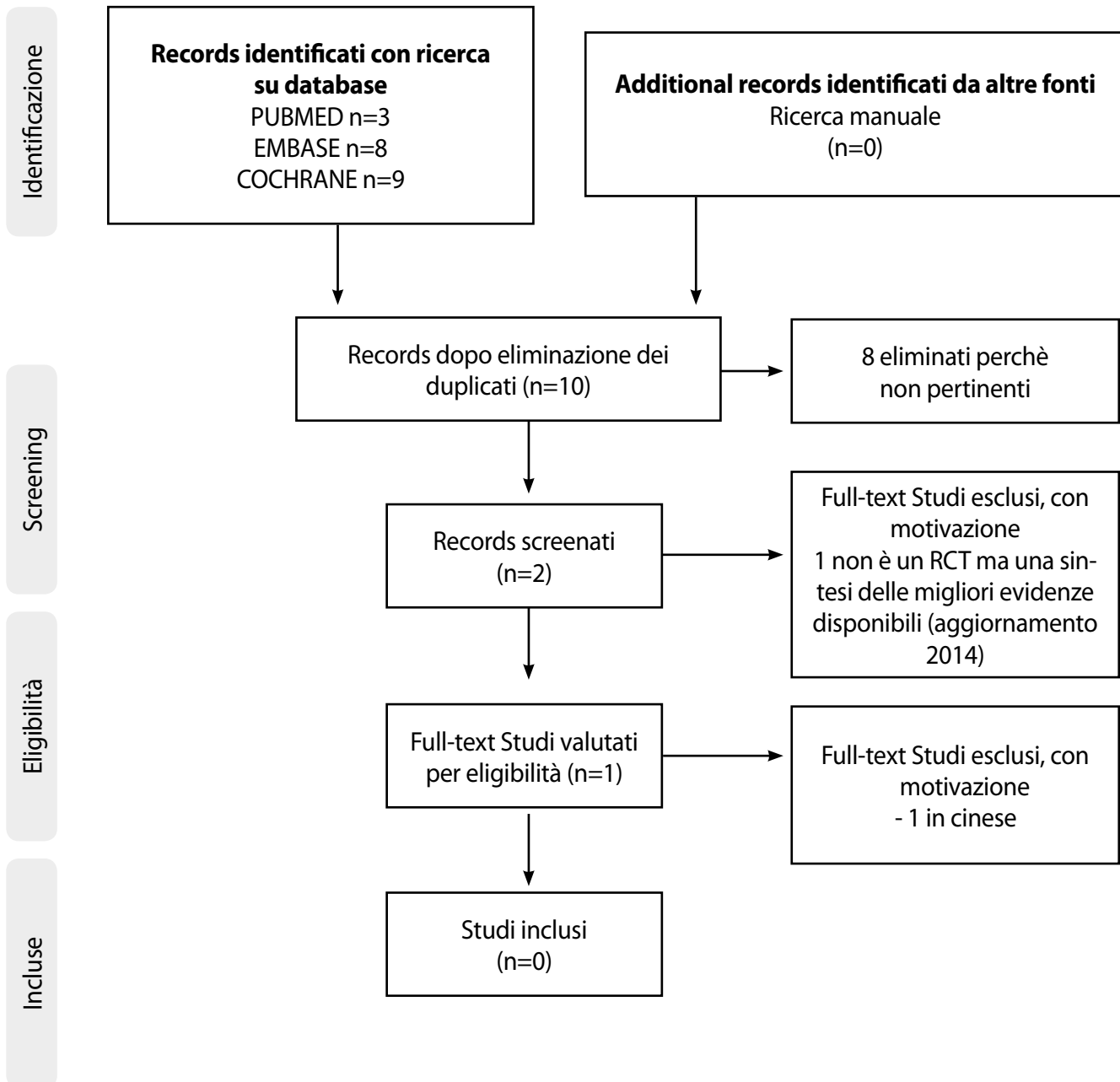
## f. LARINGOSPASMO (CROUP)

## Algoritmo ricerca RS



## f. LARINGOSPASMO (CROUP)

### Algoritmo ricerca RCT



## VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE CONSENSUS INTERSOCIETARIA. L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA

## LINEE GUIDA

### WHEEZING Valutazione metodologica AGREE II

Valutatori n =2

	Punteggio	
	NICE 2017	BTS-SIGN 2019
<b>DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO</b>	<b>100%</b>	<b>94%</b>
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	14	12
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	14	14
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	14	14
<b>DOMINIO 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI</b>	<b>94%</b>	<b>97%</b>
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	14	14
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	12	13
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	14	14
<b>DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO</b>	<b>95%</b>	<b>75%</b>
7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	13	14
8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	8
9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	8
10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	10	8
11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	14	8
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	14	14
13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della sua pubblicazione.	14	14
14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	14	14

<b>DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	14	14
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	14	14
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	14	14

<b>DOMINIO 5. APPLICABILITÀ</b>	<b>63%</b>	<b>17%</b>
18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	14	2
19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	10	12
20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	14	2
21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	14	12

<b>DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE</b>	<b>75%</b>	<b>71%</b>
22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	12	14
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	10	7

<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<b>83%</b>	<b>83%</b>
<b>Raccomanderesti l'uso di questa LG?</b>	<b>SI</b> Elevata qualità metodologica	<b>SI</b> Elevata qualità metodologica (non contiene raccomandazioni sulla terapia intermittente)

Technical report	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva
GINA 2019	NO	NO (solo PubMed)	NO (solo LoE)	Bassa qualità metodologica

LG Escluse				Motivo dell'esclusione
LG Sudafrica 2013	NO	NO	NO (solo LoE)	Solo Asma acuto e Bassa qualità metodologica
LG ERS-ATS 2014	NO	NO (solo PubMed)	SI' (sistema GRADE)	Asma severo (qualità metodologica non ottimale, nonostante la presenza di qualificati metodologi all'interno del Panel)
LG giapponesi 2014	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica
LG francesi 2015	NO	NO	SI' (non ben esplicitato)	Bassa qualità metodologica
LG spagnole 2015	NO	NO (solo dichiarata)	SI'	Asma severo non controllato. Bassa qualità metodologica
LG indiane 2015	SI' (parziale, nessun pediatra)	SI'	SI'	Buona qualità metodologica ma non pertinenti (nessun accenno all'Asma pediatrico)
LG ATS 2016	NO	SI' (ma non esplicitata)	SI' (ma non collegato alle evidenze)	Raccomandazioni non pertinenti (dedicata solo alla diagnosi di bambini con wheezing)
LG canadesi (British Columbia Guideline) 2015	NO	NO	NO	solo bambini prescolari; Position Paper e non LG. Bassa qualità metodologica
Chronic Asthma Clinical Practice Guideline 2018	SI	NO	NO	Position Paper e non LG. Bassa qualità metodologica

## REVISIONI SISTEMATICHE

**AMSTAR 2** To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

**Items critici # 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15**

Revisione Sistemática	TERAPIA DI FONDO Kaiser 2016	Castro-Rodriguez 2018	TERAPIA INTERMITTENTE Kaiser 2016	Rodrigo 2014	Chong 2015	Sobieraj 2018
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	NO	NO		NO	NO	SI
2. Il report dell'RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	NO	SI		NO	SI	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SI	SI		SI	SI	SI

4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Sì / Sì parziale / No)	SI	SI		SI	SI	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Sì No)	SI	SI		SI	SI	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Sì No)	SI	SI		SI	SI	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Sì / Sì parziale / No)	SI	NO		NO	SI	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Sì / Sì parziale / No)	SI	SI		SI	SI	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Sì / Sì parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI	SI		SI	SI	SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Sì No)	NO	NO		NO	NO	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistico dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	NO		SI	SI	SI
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	NO		SI	SI	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI		SI	SI	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	NO	SI		NO	SI	SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NO	NO		NO	SI	SI
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SI	SI		SI	SI	SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b> * presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)	Qualità Moderata	Qualità Moderata		Qualità Moderata	Qualità Alta	Qualità Alta

\* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)

ESCLUSE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Beigelman 2016	Revisione di tipo narrativo



## ASMA

È appropriato l'aumento del dosaggio dei CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma persistente già in terapia di fondo?

## LINEE GUIDA

## Valutazione metodologica AGREE II

## Valutatori n =2

	Punteggio		
	NICE 2017	BTS-SIGN 2019	SIP 2016
<b>DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO</b>	<b>100%</b>	<b>94%</b>	<b>61%</b>
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	14	12	7
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	14	14	11
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	14	14	10
<b>DOMINIO 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI</b>	<b>94%</b>	<b>97%</b>	<b>50%</b>
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	14	14	4
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	12	13	8
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	14	14	12
<b>DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO</b>	<b>95%</b>	<b>75%</b>	<b>42%</b>
7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	13	14	8
8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	8	12
9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	8	4
10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	10	8	12
11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	14	8	10
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	14	14	6
13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della sua pubblicazione.	14	14	2
14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	14	14	2

<b>DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>42%</b>
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	14	14	9
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	14	14	10
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	14	14	14

<b>DOMINIO 5. APPLICABILITÀ</b>	<b>63%</b>	<b>17%</b>	<b>0%</b>
18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	14	2	2
19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	10	12	2
20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	14	2	2
21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	14	12	2

<b>DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE</b>	<b>75%</b>	<b>71%</b>	<b>58%</b>
22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	12	14	12
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	10	7	6

<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<b>83%</b>	<b>83%</b>	<b>50%</b>
<b>Raccomanderesti l'uso di questa LG?</b>	<b>SI</b> Elevata qualità metodologica	<b>SI</b> Elevata qualità metodologica	<b>SI parziale</b> Qualità metodologica moderata

Technical report	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
GINA 2019	NO	NO (solo PubMed)	NO (solo LoE)	Bassa qualità metodologica

LG Escluse				Motivo dell'esclusione
LG giapponesi 2014 <sup>1</sup>	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica
LG francesi 2015 <sup>2</sup>	NO	NO	SI' (non ben esplicitato)	Bassa qualità metodologica
LG canadesi 2015 <sup>3</sup>	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica

1. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, Taillé C, De Blic J, Dubus JC, Tillié-Leblond I, Chanez P. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016 Apr;33(4):279-325

2. Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A; Japanese Society of Allergy; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. Allergol Int. 2014 Sep;63(3):335-56

3. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, Zelman M. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. Can Respir J. 2015 May-Jun;22(3):135-43. Epub 2015 Apr 20

REVISIONE SISTEMATICA	Su 2014	Kew 2016
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	NO	NO
2. Il report dell'RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	P. SI'	SI'
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SI'	SI'
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	P. SI'	SI'
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	NO	SI'
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	NO	SI'
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Si / Si parziale / No)	NO	SI'
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Si / Si parziale / No)	SI'	SI'
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Si / Si parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI'	SI'
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Si No)	NO	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI'	SI'
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI'	SI'
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Si No)	SI'	SI'

14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Si No)	NO	SI'
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI'	NO
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Si No)	SI'	SI'
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	<b>QUALITÀ MODERATA</b>	<b>QUALITÀ MODERATA</b>

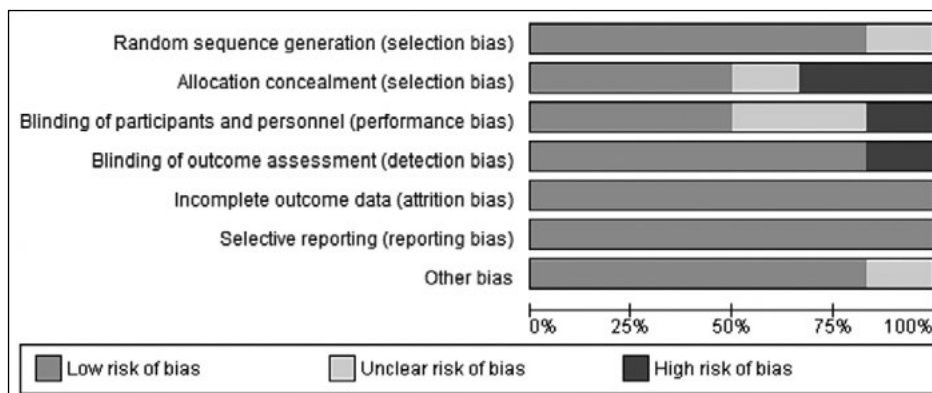
\*presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)

ESCLUSE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Edmond 2012	Non pertinente (Confronto esclusivo ICS vs CSS, dopo la dimissione)

### STUDI PRIMARI

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alangari 2014	?	●	?	+	+	+	+
Arulphariti 2014	+	?	?	+	+	+	?
Chen 2013	+	+	+	+	+	+	+
Demirca 2015	+	+	+	+	+	+	+
Razi 2017	+	+	+	+	+	+	+
Saito 2017	+	●	●	●	+	+	+

*Sintesi del rischio di bias: giudizio degli autori su ciascun item del rischio di bias per ogni studio incluso.*



*Grafico del rischio di bias: giudizi degli autori su ciascun item del rischio di bias presentati come percentuali tra tutti gli studi inclusi*

Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2019. Available at [revman.cochrane.org](http://revman.cochrane.org)

## Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?

LINEE GUIDA	Technical report
BTS-SIGN 2019	GINA 2019
LG NICE 2017	

LG Escluse				Motivo dell'esclusione
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle Raccomandazioni	Valutazione complessiva
LG giapponesi 2014 <sup>1</sup>	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica
LG francesi 2015 <sup>2</sup>	NO	NO	SI' (non ben esplicitato)	Bassa qualità metodologica
LG online australiane 2016 <sup>3</sup>	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica

1. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, Taillé C, De Blic J, Dubus JC, Tillié-Leblond I, Chanez P. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. 2016 Apr;33(4):279-325

2. Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, Nishimuta T, Morikawa A; Japanese Society of Allergology; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014. Allergol Int. 2014 Sep;63(3):335-56

3. <https://www.asthmahandbook.org.au/download-print>

REVISIONE SISTEMATICA	Su 2014	Kew 2016
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	SI	SI
2. Il report dell'RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	SI PARZIALE	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	NO	SI
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	SI	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	SI	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	SI	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Si / Si parziale / No)	SI	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Si / Si parziale / No)	SI PARZIALE	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Si / Si parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI	SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Si No)	SI	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	SI
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Si No)	SI	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Si No)	SI	SI

15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	(NO)	NO MA
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Si No)	SI	SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	<b>QUALITÀ MODERATA</b>	<b>QUALITÀ ELEVATA</b>

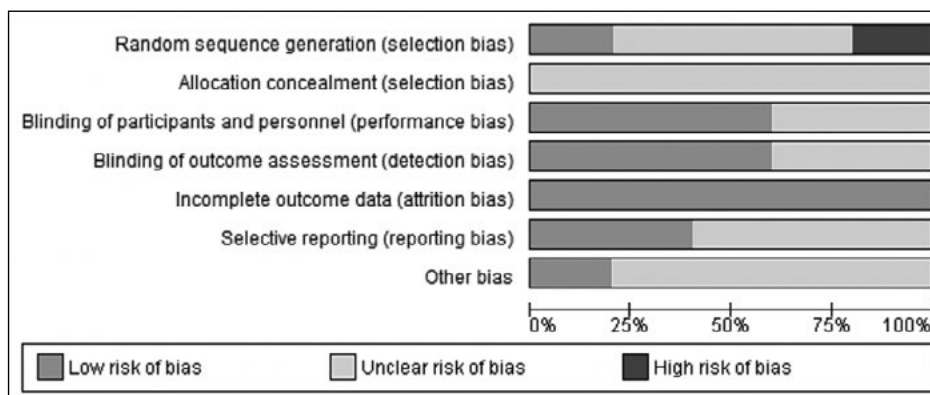
\* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)

ESCLUSE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Cates 2018	sugli EA di due diverse strategie per Step diversi
Tomlinson 2017	comparazione di 2 diversi dosaggi dello stesso farmaco allo stesso Step
Rodrigo 2017 [	relativa ad un farmaco non ancora licenziato in Italia per l'età pediatrica né per la patologia "Asma".
Leung 2017	EA di vari farmaci; non c'è comparazione fra EA di un farmaco vs l'altro allo stesso Step
9 RS	relative ad un farmaco (Tiotropio) non ancora licenziato in Italia per l'età pediatrica né per la patologia "Asma"

### STUDI PRIMARI

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jackson 2018	?	?	+	+	+	+	+
Oliver 2016	?	?	?	+	+	?	?
O'Byrne 2005	?	?	?	?	+	?	?
Rabe 2006	+	?	+	+	+	+	?
Scicchitano 2004	+	?	+	?	+	?	?

*Sintesi del rischio di bias: giudizio degli autori su ciascun item del rischio di bias per ogni studio incluso.*



*Grafico del rischio di bias: giudizi degli autori su ciascun item del rischio di bias presentati come percentuali tra tutti gli studi inclusi*

Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2019. Available at [revman.cochrane.org](http://revman.cochrane.org)

**RCT ESCLUSI (CON MOTIVAZIONI)**

- Mancanza di un confronto fra due diverse terapie allo Step 3 [n. 21]
- Studio di confronto con 2 dosaggi non terapeutici di 2 diverse formulazioni, allo Step 2 [n. 1]
- Soggetti in età adulta o con soggetti in età evolutiva <15%) e risultati non differenziati [n. 10]
- Soggetti di età <5 anni [n. 1]

Studi sul Tiotropio come add-on (farmaco non autorizzato in età pediatrica) [n. 23 lavori]

## RINITE PERSISTENTE

In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?  
È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?

## LINEE GUIDA

## Valutazione metodologica AGREE II

## Valutatori n =2

	Punteggio		
	American Academy of ORL-Head and Neck Surgery Foundation 2014	ARIA 2016	BSACI 2017
<b>DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO</b>	<b>100%</b>	<b>94%</b>	<b>47%</b>
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	14	12	9
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	14	14	9
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	14	14	5
<b>DOMINIO 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI</b>	<b>86%</b>	<b>78%</b>	<b>28%</b>
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	14	10	6
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	9	11	2
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	14	13	8
<b>DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO</b>	<b>97%</b>	<b>76%</b>	<b>78%</b>
7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	14	11	11
8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	8	9
9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	14	13	12
10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	14	13	13
11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	14	13	9
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	14	14	14

13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della sua pubblicazione.	14	6	14
14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	11	11	9

<b>DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE</b>	<b>100%</b>	<b>94%</b>	<b>44%</b>
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	14	14	7
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	14	12	8
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	14	14	7

<b>DOMINIO 5. APPLICABILITÀ</b>	<b>71%</b>	<b>60%</b>	<b>35%</b>
18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	13	11	6
19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	12	10	9
20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	11	11	8
21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	7	8	3

<b>DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE</b>	<b>92%</b>	<b>83%</b>	<b>67%</b>
22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	12	12	10
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	14	12	10

<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<b>83%</b>	<b>75%</b>	<b>58%</b>
<b>Raccomanderesti l'uso di questa LG?</b>	<b>SI</b> Elevata qualità metodologica	<b>SI</b> Buona qualità metodologica	<b>SI parziale</b> Qualità metodologica moderata

Documento d'indirizzo clinico	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

LG Escluse						Motivo dell'esclusione
EAACI 2013	NO	SI	NO	Bassa qualità metodologica	Patients up to 18 years of age	Non aggiornate (Chiusura bibliografia 2012) Bassa qualità metodologica
Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2017	SI	NO	NO	Bassa qualità metodologica		Bassa qualità metodologica
IV Brazilian Consensus on Rhinitis. Update on allergic rhinitis 2017	SI	NO	NO	Bassa qualità metodologica		Bassa qualità metodologica
Consensus statement Primary care UK 2017	SI	NO	NO	Bassa qualità metodologica		Bassa qualità metodologica
Non-allergic rhinitis EAACI 2017	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica		Bassa qualità metodologica

## REVISIONI SISTEMATICHE

**AMSTAR 2** To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Items critici # 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15

Revisione Sistemática	JTFPP 2017	Seresirika-chorn 2018	Khattiyawit-tayakun 2019	Khattiyawittayakun 2018 #2	Valenzuela 2019	Rivera Ramirez 2018	Juel-Berg 2017
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (SI No)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
2. Il report dell'RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (SI / SI parziale / No)	SI	NO	NO	NO	NO		SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (SI No)	SI	SI	SI	SI			SI
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (SI / SI parziale / No)	SI	PARZIALE SI	PARZIALE SI	PARZIALE SI	SI		SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (SI No)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (SI No)	SI		SI	SI	SI		SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (SI / SI parziale / No)	NO	NO	NO	NO	NO		SI

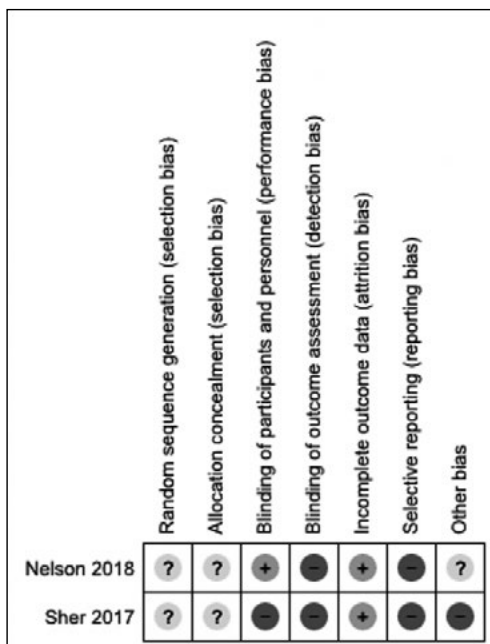


8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Sì / Sì parziale / No)	SI	PARZIALE SI	PARZIALE SI	PARZIALE SI	SI		PARZIALE SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Sì / Sì parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Sì No)	NO	NO	NO	NO	NO		NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	SI	SI	SI	SI		
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NO	NO	NO (NA)	NO (NA)	NO (NA)		NO (NA)
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SI	SI	SI	SI	SI		SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	<b>Qualità Moderata</b>	<b>Qualità Bassa</b>	<b>Qualità Moderata</b>	<b>Qualità Moderata</b>	<b>Qualità Moderata</b>		<b>Qualità Moderata</b>

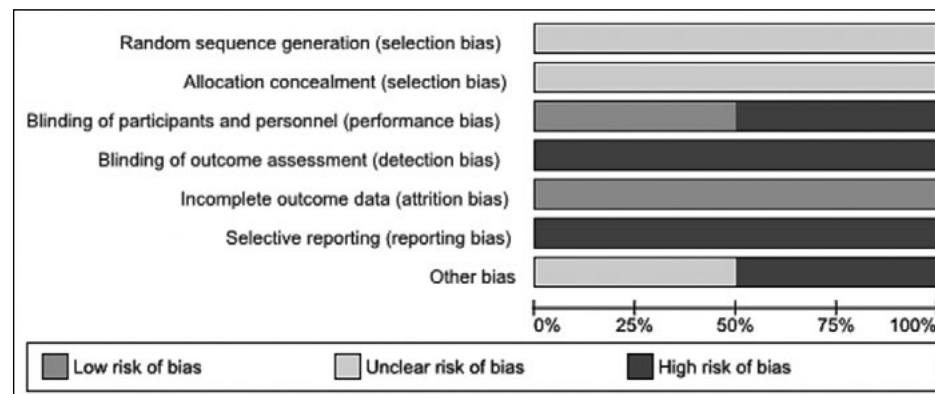
\* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)

ESCLUSE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
AHRQ 2013	Non aggiornata. Bibliografia chiusa al 2012
Zaboli 2017	Bassa qualità metodologica

STUDI PRIMARI



*Sintesi del rischio di bias: giudizio degli autori su ciascun item del rischio di bias per ogni studio incluso.*



*Grafico del rischio di bias: giudizi degli autori su ciascun item del rischio di bias presentati come percentuali tra tutti gli studi inclusi*

*Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2019. Available at revman.cochrane.org*

ESCLUSI	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Berger 2016	Alto rischio di bias: selezione (a discrezione del medico), allocation, cecità (aperto), detection (Perdita al follow-up> 20%)
Kamranmanesh 2017	Su pazienti sottoposti ad anestesia
Kaulsay 2017	studio non controllato
Klimek 2016	studio non controllato
Singh 2017	controllo azelastina vs. placebo
Krohn 2017	controllo azelastina vs. placebo - adulti - esiti surrogati
Mirmoezzi 2017	Su adulti. Confronto Fluticasone/Mometasone
Yenigun 2018	Eventi avversi dei CSI - Adolescenti e adulti (da 18 anni) - Breve follow up (6 settimane) - Controllo before/after su 2 gruppi di pazienti diversi

## RINOSINUSITI

## LINEE GUIDA

Linea Guida/Documento d'indirizzo clinico	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG
American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica
The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018	SI	SI	SI	Buona qualità metodologica

LG Escluse				Motivo dell'esclusione
AAP 2013 CPG for the diagnosis and management of acute rhinosinusitis	NO	NO (databases insufficienti)	SI	Bassa qualità metodologica
2014 Rhinosinusitis_Update. AAAI-ACAAI-JCAAI (RS acute, ricorrenti e croniche, con polipi nasali e senza)	NO	NO (databases insufficienti)	SI	Bassa qualità metodologica
Japanese Rhinologic Society (JRS) 2015	NO	NO (chiusura della ricerca al 2009)	SI	Bassa qualità metodologica

REVISIONI SISTEMATICHE		
<p><b>AMSTAR 2</b> To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i>. 2017 Sep 21;358:j4008.  <b>Items critici # 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15</b></p>		
Revisione Sistemática	ACUTE Zalmanovici Tre-stioreanu 2013	CRONICHE Chong 2016a (solo 1 studio pediatrico)
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (SI No)	SI	SI
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (SI / SI parziale / No)	SI	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (SI No)	SI	NO
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (SI / SI parziale / No)	SI	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (SI No)	SI	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (SI No)	SI	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (SI / SI parziale / No)	SI	NO
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (SI / SI parziale / No)	SI	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (SI / SI parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI	SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (SI No)	NO	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (SI / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI	SI

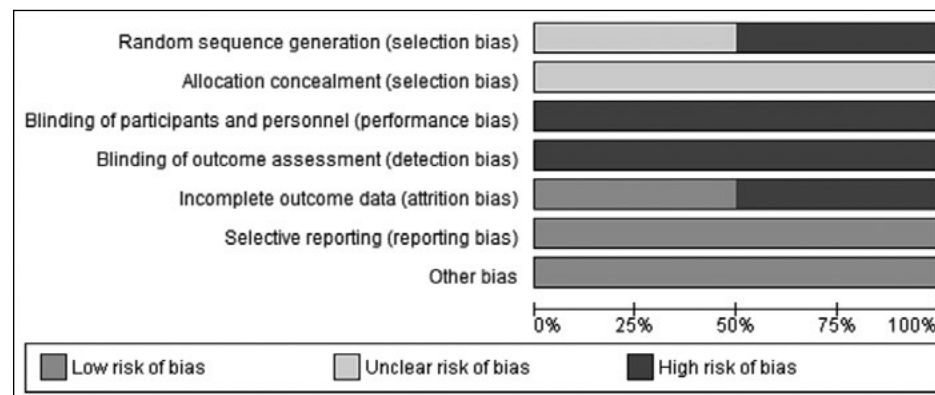
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NO	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	SI	SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NON APPLICABILE	NO
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SI	SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	<b>QUALITÀ MODERATA</b>	<b>QUALITÀ MODERATA</b>

ESCLUSE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Hayward 2013	Qualità metodologica molto bassa
Wei 2013	Qualità metodologica molto bassa

**STUDI PRIMARI**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Rahmati 2013	?	?	●	●	+	+	+
Tugrul 2014	●	?	●	●	●	+	+

*Sintesi del rischio di bias: giudizio degli autori su ciascun item del rischio di bias per ogni studio incluso.*



*Grafico del rischio di bias: giudizi degli autori su ciascun item del rischio di bias presentati come percentuali tra tutti gli studi inclusi*

Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2019. Available at [revman.cochrane.org](http://revman.cochrane.org)



## IPERTROFIA ADENOIDEA

### Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidea?

#### LINEE GUIDA

#### Valutazione metodologica AGREE II

#### Valutatori n =2

	Punteggio
	<b>Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update 2016)</b>
<b>DOMINIO 1. CAMPO DI APPLICAZIONE E SCOPO</b>	<b>89%</b>
1. Gli obiettivi generali della linee guida sono specificamente descritti.	12
2. I quesiti di salute trattati dalla linea guida sono specificamente descritti.	13
3. Viene specificamente descritta la popolazione (pazienti, ecc.) a cui si intende applicare la linea guida.	13
<b>DOMINIO 2. COINVOLGIMENTO DEGLI UTILIZZATORI</b>	<b>83%</b>
4. Il gruppo di estensori della linee guida comprende soggetti appartenenti a tutti i gruppi professionali pertinenti	12
5. Sono state ricercate le opinioni e le preferenze della popolazione target (pazienti, ecc.).	12
6. Gli utenti target della linea guida sono chiaramente definiti.	13
<b>DOMINIO 3. RIGORE DI SVILUPPO</b>	<b>69%</b>
7. Sono stati usati metodi sistematici per la ricerca delle evidenze.	9
8. I criteri per la selezione delle evidenze sono chiaramente descritti.	12
9. I punti di forza e i limiti del corpus delle evidenze sono chiaramente descritti.	4
10. I metodi per la formulazione delle raccomandazioni sono chiaramente descritti.	12
11. Nel formulare le raccomandazioni sono stati considerati i benefici per la salute, gli effetti collaterali e i rischi.	13
12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le prove a sostegno	12
13. La linea guida è stata sottoposta a revisione esterna da esperti prima della pubblicazione.	8
14. Viene fornita una procedura per l'aggiornamento delle linee guida.	12

<b>DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE</b>	<b>100%</b>
DOMINIO 4. CHIAREZZA DELLA PRESENTAZIONE	89%
15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue.	13
16. Le diverse opzioni per la gestione della condizione o del problema di salute sono presentate in modo chiaro.	12
17. Le raccomandazioni chiave sono facilmente identificabili.	13

<b>DOMINIO 5. APPLICABILITÀ</b>	<b>65%</b>
18. La linea guida descrive fattori facilitatori e ostacoli alla sua applicazione	12
19. La linea guida fornisce consigli e / o strumenti su come mettere in pratica le raccomandazioni.	12
20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di risorse per l'applicazione delle raccomandazioni.	11
21. La linea guida presenta criteri di monitoraggio e / o auditing.	

<b>DOMINIO 6. INDIPENDENZA EDITORIALE</b>	<b>79%</b>
22. Le opinioni dell'organismo di finanziamento non hanno influenzato il contenuto della linea guida	12
23. Conflitti d'interesse dei membri del gruppo di sviluppo della linee guida sono stati registrati e affrontati.	11

<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	<b>75%</b>
<b>Raccomanderesti l'uso di questa LG?</b>	<b>SI</b> Buona qualità metodologica

LG Escluse	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Motivo dell'esclusione
Quality Measures for the Care of Pediatric Patients with Obstructive Sleep Apnea	NO	SI ma solo per 2002-2013	SI	Raccomandazioni sulla valutazione dell'OSAS. Non fa riferimento ai CSI
Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion	NO	Solo Medline e in inglese	NO	Raccomandazioni sulle ore di sonno nei bambini e adolescenti.
French Society of ENT (SFORL) guidelines (short version) on the roles of the various treatment options in childhood obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (2018)	NO Manca il coinvolgimento dei pazienti	NO Solo Medline Limite della lingua	SISistema francese	Qualità metodologica bassa
Tonsillectomy in children update	SI	SI	SI	KAS11. Viene raccomandato l'uso intraoperatorio di una dose di desametasone
International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children	NO	NO	SI	Non si raccomandano i CSI a causa del loro costo, dei possibili effetti collaterali e della mancanza di efficacia a lungo termine (grado A)
Management of otitis media with effusion in children. Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale clinical practice guidelines	NO	NO	SI	La terapia con CSI non migliora a lungo termine il versamento retrotimpanico o l'udito, e quindi non costituisce un trattamento di riferimento per OME. La terapia con CSI può avere solo una transitoria efficacia (grado A)
New Zealand Guidelines For The Assessment Of Sleep-Disordered Breathing In Childhood	SI	NO	NO	I CSI possono essere considerati un trattamento per OSA lieve, in particolare nei bambini con rinite allergica o quando l'adenotonsillectomia è controindicata, con adeguato follow-up per determinare l'effetto del trattamento.
Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media (AOM) in Children in Japan	NO	NO	NO	Non contiene raccomandazioni sull'uso dei CSI in corso di OMA
Gestione dell'Otite Media Acuta in età Pediatrica: Diagnosi, Terapia e Prevenzione LG italiane 2019	SI	solo PubMed	SI	L'utilizzo dei CSI in corso di OMA non è raccomandato (n°16 Raccomandazione negativa forte)

Revisione Sistemática	CHADHA 2009	ZHANG 2010	KUHLE 2011	CHOHAN 2015
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	SI	SI	SI	SI
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	SI	SI	SI	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SI	SI	SI	SI
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	SI	SI	SI	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	SI	SI	SI	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	SI	SI	SI	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Si / Si parziale / No)	SI	SI	SI	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Si / Si parziale / No)	SI	SI	SI	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Si / Si parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	NO	SI	SI	SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Si No)	NO	NO	NO	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NC	NC	NC	SI
12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NC	NC	NC	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Si No)	SI	SI	SI	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Si No)	SI	SI	SI	SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	NC	NC	NC	NC
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Si No)	SI	SI	SI	SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	Qualità bassa	Qualità moderata	Qualità moderata	Qualità moderata

\* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)

ESCLUSI	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Burton 2014	Non pertinente perchè valuta come esito il mal di gola e la tonsillite e non cita in modo specifico i CSI
Venekamp 2015	Non vengono distinti i trattamenti non chirurgici
Maaik 2010	Non vengono distinti i comparatori non chirurgici (CSI non menzionati)
Simpson 2011	Bambini <12 anni con OME ma non si fa menzione sulla presenza dell'ipertrofia adenoidea
Passali 2016	Qualità metodologica molto bassa
Francis 2017	K1: I CSI vengono menzionati tra i comparatori ma non vengono distinti rispetto ad altri interventi Bambini con OME ma nessun riferimento all'ipertrofia adenoidea
Burton 2009	Doppio, pubblicato aggiornamento
Chadha 2009	Doppio, pubblicato aggiornamento
Berlucchi 2010	Nessuna ricerca sistematica della letteratura
Cielo 2016	Nessuna ricerca sistematica della letteratura
Kheirandish-Gozal 2013	Revisione narrativa
Šujanská 2015	Revisione narrativa
Liming 2019	Intervento: montelukast con o senza CSI Non pertinente
Bitar 2016	Studio di coorte prospettico + revisione della letteratura senza ricerca sistematica
Babakurban 2016	Revisione narrativa sulla adenoidectomia
Sakarya 2017	Nessuna ricerca sistematica della letteratura
Scadding 2010	Revisione narrativa Nessun riferimento ai CSI
Brambilla 2014	Revisione narrativa
Elbeltagy 2019	Qualità metodologica molto bassa
Meta-analysis of Chinese medicine in the treatment of adenoidal hypertrophy in children. Liu 2019	Non pertinente
SMI 2010	Non reperibile full text



STUDI PRIMARI

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bhat 2017	+	+	+	+	+	+	?
Chan 2015	+	+	+	+	?	+	?
Hong 2017	?	?	+	?	+	+	+
Liu 2017	+	+	+	+	+	+	?
Solmaz 2019	?	?	+	+	+	+	+
Tuhanioğlu 2017	+	?	+	+	+	+	+
Yang 2017	?	?	+	+	+	+	?

Sintesi del rischio di bias: giudizio degli autori su ciascun item del rischio di bias per ogni studio incluso.

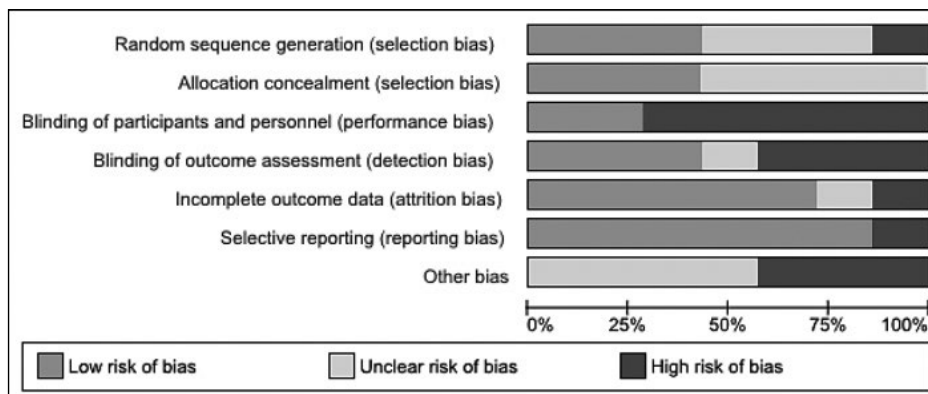


Grafico del rischio di bias: giudizi degli autori su ciascun item del rischio di bias presentati come percentuali tra tutti gli studi inclusi

Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2019. Available at revman.cochrane.org

INCLUSI	VALUTAZIONE METODOLOGICA
<b>Yldirim 2016</b> Incluso perchè unico studio che valuta la ricrescita dopo adenoidectomia	Studio controllato. - Non è riportata né la randomizzazione, né l'allocation concealment - Cecità: "groups blindly" ma non viene scritto di chi (probabilmente solo dei pazienti) - Cecità valutatori: come sopra (probabilmente no) - Perdita: Vengono esclusi 1+ 5 pazienti. Sembra che tutti gli altri siano stati esaminati dopo 1 anno. Manca il diagramma - Reporting bias: non scrivono nulla riguardo ai limiti di questo studio. Non viene calcolato l'NNT o la RAR - Other: nessuna registrazione del protocollo. - Viene dichiarata l'assenza di conflitti d'interesse

STUDI ESCLUSI	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
<b>Jazi 2011</b>	Bassa qualità metodologica
<b>Doherty 2012</b>	Bassa qualità metodologica

## Consensus Intersocietaria. L'USO DEI CORTICOSTEROIDI INALATORI IN ETÀ EVOLUTIVA LARINGOTRACHEITE/LARINGOSPASMO (CROUP)

### È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?

Linea Guida	Valutazione metodologica			
	Multidisciplinarietà del panel	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading delle raccomandazioni	Valutazione complessiva LG

LG Escluse				Motivo dell'esclusione
LG Australiane 2018 <sup>1</sup>	SI	Non descritta	NO	Bassa qualità metodologica
LG Canadesi 2015 <sup>2</sup>	NO	NO	NO	Bassa qualità metodologica
LG Finlandesi s 2015 <sup>3</sup>	NO	SI	NO	Bassa qualità metodologica
Children's Mercy Hospitals 2016 <sup>4</sup>	SI (ma poco rappresentativo)	SI	SI (vengono motivate ma non sono graduate)	Moderata qualità metodologica, ma non ha raccomandazioni sui CSI

1. South Australian Paediatric Clinical Practice Guidelines Croup © Department for Health and Wellbeing, Government of South Australia

2. Ortiz Alvarez O. Acute management of croup in the emergency department. Paediatr Child Health. 2017 Jun;22(3):166-17.

3. Tapiainen T. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children Acta paediatrica 2016 105, pp. 44–49

4. Children's Mercy Hospitals and Clinics evidence based practice clinical practice guide: croup (2016) <https://www.childrensmercy.org/health-care-providers/evidence-based-practice/clinical-practice-guidelines/>

REVISIONE SISTEMICA	GATES 2018
1. Le domande di ricerca e i criteri di inclusione per la revisione includevano i componenti di PICO? (Si No)	SI
2. Il report dell RS conteneva una dichiarazione esplicita che i metodi della revisione erano stati stabiliti prima di condurre la revisione e il report giustificava eventuali deviazioni significative dal protocollo? (Si / Si parziale / No)	SI
3. Gli autori della revisione hanno giustificato la loro selezione dei disegni degli studi da includere nella revisione? (Si No)	SI
4. Gli autori della revisione hanno utilizzato una strategia di ricerca bibliografica completa? (Si / Si parziale / No)	SI
5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio? (Si No)	SI
6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio? (Si No)	SI
7. Gli autori della revisione hanno fornito l'elenco degli studi esclusi e hanno giustificato le esclusioni? (Si / Si parziale / No)	SI
8. Gli autori hanno descritto gli studi inclusi in modo sufficientemente dettagliato? (Si / Si parziale / No)	SI
9. Gli autori hanno utilizzato una tecnica soddisfacente per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi inclusi nella RS? (Si / Si parziale / No / Include solo NRSI-RCT)	SI
10. Gli autori hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione? (Si No)	NO
11. Se è stata eseguita una meta-analisi, gli autori hanno usato metodi appropriati per l'accorpamento statistica dei risultati? (Si / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI

12. Se è stata eseguita la meta-analisi, gli autori hanno valutato il potenziale impatto del RoB nei singoli studi sui risultati della meta-analisi o di altre sintesi delle evidenze? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI
13. Gli autori hanno tenuto conto del RoB negli singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione? (Sì No)	SI
14. Gli autori hanno fornito una spiegazione soddisfacente ed hanno discusso su qualsiasi eterogeneità osservata nei risultati della revisione? (Sì No)	SI
15. Se hanno eseguito una sintesi quantitativa, gli autori hanno condotto un'adeguata ricerca dei bias della pubblicazione (bias di piccoli studi) e hanno discusso del suo probabile impatto sui risultati della revisione? (Sì / No / Nessuna meta-analisi condotta)	SI
16. Gli autori hanno riportato le potenziali fonti di conflitto di interessi, compresi eventuali finanziamenti ricevuti per la conduzione della revisione? (Sì No)	SI
<b>VALUTAZIONE COMPLESSIVA</b>	
* presenza di 1 item critico e 2 items non-critici falliti (n. 3, 15 e 16)	Alta qualità
metodologica	

ESCLUSE	Motivo dell'esclusione
Petrocheilou 2014	Bassa qualità metodologica

## STUDI PRIMARI

Escluso	Motivo dell'esclusione
Efficacy of systemic glucocorticoids combined with inhaled steroid on children with acute laryngitis. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2018 Jan 7;53(1):53-56	1. pubblicazione gennaio 2018 (precedente RS di Gates dove non viene incluso) 2. testo in lingua cinese (solo abstract in inglese)

## RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA RISULTATI DELLE REVISIONI SISTEMATICHE E DEGLI STUDI WHEEZING PRESCOLARE

<b><i>I corticosteroidi inalatori (CSI) sono la prima scelta per una terapia di fondo in età prescolare?</i></b>	<p><b>P</b> Nei pazienti in età prescolare (<math>\leq 5</math> anni) con viral wheezing ricorrente o asma non controllato con solo SABA (uso di SABA <math>\geq 3</math> v/sett o risvegli notturni <math>\geq 1</math> v/sett) e/o con esacerbazioni frequenti <math>&gt; 3</math> all'anno</p> <p><b>I</b> la somministrazione di CSI</p> <p><b>C</b> rispetto a nessun intervento o LTRA</p> <p><b>01</b> induce un minor numero di riacutizzazioni severe o richiedenti ospedalizzazione (accesso in PS/ricovero ospedaliero)?</p> <p><b>02</b> l'utilizzo di farmaci al bisogno (SABA) (diurno/notturno)?</p> <p><b>03</b> l'utilizzo di steroidi sistemici?</p>
--	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>BTS/SIGN 2019</b> (Ricerca 2012–2018)	Pazienti adulti ed adolescenti $> 12$ aa, bambini 5-12 aa e bambini $< 5$ anni	<p><b>7.2.1 I CSI sono la terapia farmacologica preventiva raccomandata in adulti e bambini al fine di raggiungere i globali obiettivi del trattamento (<math>&lt; 5</math> aa)</b> <b>C'è un aumento delle evidenze che i CSI, alle dosi raccomandate, siano una terapia efficace e sicura anche nei bambini con asma <math>&lt; 5</math> anni.</b> Si precisa però che molti dei bambini non atopici <math>&lt; 5</math> anni di vita con episodi di wheezing ricorrente virus-indotto non vanno incontro ad asma cronica. La maggioranza di questi non necessita di regolare trattamento con CSI (vedi sezione 3.3)</p> <p><b>I CSI dovrebbero essere presi in considerazione</b> negli adulti, nei bambini dai 5-12 anni e <b>nei bambini <math>&lt; 5</math> anni in una delle seguenti condizioni correlate all'asma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uso di beta2 agonisti inalatori <math>\geq 3</math> volte a settimana</li> <li>• presenza di sintomi <math>\geq 3</math> volte a settimana</li> <li>• risveglio notturno 1 volta a settimana,</li> <li>• (1+ per le 3 fasce di età)</li> </ul> <p><b>7.2.2 DOSE INIZIALE DI CSI. Nell'asma da lieve a moderata iniziare con un'alta dose di CSI e poi ridurre la dose non conferisce benefici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniziare con una dose appropriata alla severità della malattia</li> <li>• Una ragionevole dose iniziale di CSI sarà usualmente una bassa dose per adulti (tabella 9) ed una dose molto bassa per bambini (tab. 10) (<math>\checkmark</math>)</li> <li>• Aggiustare la dose di CSI alla più bassa dose con la quale si ottiene il controllo dell'asma (<math>\checkmark</math>).</li> <li>• (<math>&gt; 12</math> aa 1+; 5-12 aa 1+; <math>&lt; 5</math> aa non ci sono evidenze)</li> </ul> <p><b>7.2.7 I corticosteroidi inalatori sono i farmaci preventivi di prima scelta. Ci sono terapie preventive alternative ma meno efficaci in pazienti che fanno uso di soli beta 2 agonisti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antileucotrieni (LTRA) presentano alcuni benefici effetti <ul style="list-style-type: none"> <li>» nei bambini <math>&lt; 5</math> anni di età incapaci di assumere CSI, gli antileucotrieni possono essere usati quale terapia preventiva alternativa</li> </ul> </li> <li>• I teofilinici hanno qualche efficacia</li> <li>• Antistaminici e chetotifene sono inefficaci</li> </ul>	<p><b>(Evidenza A<sup>°</sup>)</b> <b>° A:</b> Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o RCT valutato come 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target; o un insieme di prove consistenti principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabili alla popolazione target e che dimostrano la coerenza complessiva dei risultati (<b>1++</b>) LIVELLI DI PROVA 1<sup>+++</sup>: meta-analisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT o RCT con un bassissimo rischio di bias basato su</p> <p><b>1 RS:</b> Castro-Rodriguez 2009</p> <p><b>10 RCT:</b> Busse 2008 Bisgaard 2004 Carlsen 2005 Kerwin 2008 Knuffman 2009 Kooi 2008 Papi 2009 Rachelefsky 2009 Teper 2004 Teper 2005</p> <p>non ci sono referenze bibliografiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Evidenza B, B, B)</li> <li>• (Evidenza B, B, B)</li> <li>• (Evidenza B, C, <math>\checkmark</math>*)<sup>°</sup> Best practice raccomandata basata sull'esperienza clinica del gruppo di sviluppo delle linee guida</li> </ul> <p>(<math>&gt; 12</math> aa 1+; 5-12 aa 1+; <math>&lt; 5</math> aa non ci sono evidenze)</p> <p>(<math>\checkmark</math>) BTS/SIGN 2014</p> <p>(<math>&lt; 5</math> aa 1+)*      <sup>°</sup>White 2003, SIGN 2014, Ducharme 2003,</p> <p>(<math>&lt; 5</math> aa 1+)<sup>#</sup>      <sup>°</sup>Knorr 2001, Valovirta 2011</p> <p>(<math>&lt; 5</math> aa 1++)<sup>§</sup>      <sup>°</sup>LG 2001-BTS 2002</p> <p>(<math>&lt; 5</math> aa 1++)<sup>°</sup>      <sup>°</sup>Van Ganse 1997</p>

<p><b>NICE 2017</b> (CB 12 Settembre 2016).</p>	<p>Adulti (<math>\geq 17</math> aa), bambini ed adolescenti (5-16 aa), <b>bambini <math>\leq 5</math> aa</b></p>	<p><b>6. FARMACO DI PREVENZIONE DI PRIMA SCELTA IN PAZIENTI CON SCARSO CONTROLLO DELL'ASMA</b> <b>Raccomandazione 10. Considerare un trial di 8 settimane con una dose moderata pediatrica di un CSI nei bambini sotto i 5 anni con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sintomi alla presentazione che indicano chiaramente la necessità di terapia di mantenimento (ad esempio, sintomi correlati all'asma 3 volte a settimana o più, o che causano il risveglio notturno)</li> <li>• o sospetta asma non controllata con SABA da solo.</li> </ul> <p><b>6.1.1.3 Evidence statement</b> <b>ICS (basso dosaggio) rispetto al placebo nei bambini di età 1-5</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS (dose bassa) rispetto al placebo non ha portato a nessuna differenza clinicamente importante per l'uso di farmaci broncodilatatori (diurno) (1 studio, 88 pazienti, prove di alta qualità)</li> <li>• ICS (dose bassa) rispetto al placebo non ha portato a nessuna differenza clinicamente importante per l'uso di farmaci broncodilatatori (di notte) (1 studio, 88 pazienti, evidenza di qualità moderata)</li> <li>• ICS (dose bassa) rispetto al placebo ha comportato un rischio clinicamente rilevante di infezione (1 studio, 36 pazienti, evidenze di qualità molto bassa)</li> </ul> <p><b>ICS (dose elevata) rispetto al placebo nei bambini di età 1-5</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS (dose elevata) rispetto al placebo ha comportato un beneficio clinicamente importante per l'uso di farmaci broncodilatatori (diurno) (1 studio, 36 pazienti, evidenza di qualità moderata)</li> <li>• ICS (dose elevata) rispetto al placebo ha comportato un beneficio clinicamente importante per l'uso di farmaci a broncodilatatori (di notte) (1 studio, 36 pazienti, evidenza di qualità moderata)</li> </ul> <p><b>ICS (dose bassa) rispetto al placebo nei bambini di età inferiore a 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS (dose bassa) rispetto al placebo non ha comportato differenze clinicamente importanti nell'uso di farmaci broncodilatatori (puffs / giorno) (1 studio, 37 pazienti, evidenze di qualità molto bassa)</li> <li>• ICS (dose bassa) rispetto al placebo ha comportato un beneficio clinicamente importante per l'uso di farmaci broncodilatatori (numero di giorni) (1 studio, 20 pazienti, prove di alta qualità)</li> </ul> <p><b>ICS (dose moderata) rispetto al placebo nei bambini di età &lt;1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS (dose moderata) rispetto al placebo ha comportato un beneficio clinicamente importante per l'uso di farmaci broncodilatatori (giorni) (2 studi, 46 pazienti, prove di bassa qualità)</li> </ul> <p>ICS (dose moderata) rispetto a ICS (dose bassa) in bambini di età &lt;1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS (dose moderata) rispetto a ICS (dose bassa) ha comportato rischio clinicamente importante nell'uso di farmaci broncodilatatori (numero di giorni) (1 studio, 20 pazienti, prove di alta qualità)</li> </ul> <p><b>Raccomandazione 11. Dopo 8 settimane, interrompere il trattamento con ICS e continuare a monitorare i sintomi del bambino:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se i sintomi non si risolvono durante il periodo di trattamento, verificare se è probabile una diagnosi alternativa</li> <li>• se i sintomi si risolvono ma si ripresentano entro 4 settimane dall'interruzione del trattamento con CSI, ricominciare CSI a basse dosi pediatriche come terapia di mantenimento di prima scelta</li> <li>• se i sintomi si risolvono ma si ripresentano dopo 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con CSI, ripetere il trial di 8 settimane con una dose moderata pediatrica di CSI.</li> </ul> <p><b>Raccomandazione 12. Aggiustare nel tempo la dose di mantenimento dei CSI con lo scopo di raggiungere la più bassa dose necessaria per un efficace controllo dell'asma</b></p>	<p>Non ci sono referenze bibliografiche per le raccomandazioni Studi in b. &lt;5 aa presi in analisi nelle tabelle: <b>Choice of first line preventer in patients with poor asthma control</b> <b>&lt;1 aa:</b> <i>Chavasse 2001</i> <i>Teper 2004</i> <i>Teper 2005</i></p> <p><b>&lt;5 aa:</b> <i>Connet 1993</i></p> <p><b>1-5 aa:</b> <i>Kooi 2008</i> <i>Schokker 2008</i> <i>Zielen 2006</i></p>
---	--	---	--

GINA 2019	Adulti, adolescenti e bambini >5 aa, bambini ≤5 aa	<p><b>CAPITOLO 6. PARTE B. (BAMBINI CON ETÀ ≤5 ANNI)</b>  <b>VALUTAZIONE E TRATTAMENTO</b>  <b>STEP 2: Trattamento iniziale con farmaco di controllo+SABA al bisogno.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Opzione preferita: bassa dose giornaliera regolare di CSI+SABA al bisogno.</b> GINA 2019 raccomanda, come farmaco di prima scelta nel controllo dell'asma nei bambini ≤5 anni allo STEP 2 (Trattamento iniziale con farmaco di controllo+SABA al bisogno), una bassa dose giornaliera regolare di CSI (box 6-5, p. 143; 6-6, p. 144) (<b>Evidenza A</b>).</li> </ul> <p>Il trattamento iniziale dovrebbe essere dato per almeno 3 mesi per stabilire la sua efficacia nel raggiungimento di un buon controllo dell'asma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Opzioni alternative:</b> Nei piccoli bambini con asma persistente la terapia regolare con antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA) determina una modesta riduzione dei sintomi e dell'uso di OCS rispetto al placebo*. Nei bambini con episodi ricorrenti di wheezing virus-indotto una recente review della Cochrane ha concluso che né il regolare né l'intermittente uso di LTRA riducono le esacerbazioni necessitanti di corticosteroidi orali</li> </ul> <p><b>Considera questo step per i bambini con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quadro sintomatologico compatibile con asma (Box 6-2) e sintomi di asma non ben controllati (Box 6-4) o ≥3 riacutizzazioni l'anno.</li> <li>• Quadro sintomatologico non compatibile con asma (Box (6-2) ma frequenti episodi di sibili, ad es. ogni 6-8 settimane. Provare il trattamento diagnostico per 3 mesi.</li> </ul>	<p>(Evidenza A).</p> <p>(Evidenza A). Evidenza basata su  <b>1 RS: Kaiser 2016</b>  3 RCT:  <i>Guilbert 2006</i>  <i>Nielsen 2000</i>  <i>Szeffler 2007</i></p> <p><b>Evidenza A. Brodrie RS Cochrane 2015</b></p> <p>Opinione di esperti (D)</p>
-----------	--	--	---

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p><b>Castro-Rodriguez 2009</b>  ricerca chiusa a marzo 2008 per MEDLINE ed EMBASE, secondo quarto del 2008 Cochrane Controlled Trials Register</p>	<p><b>Infant (1-23 mesi) o bambini in età prescolare (2-5 anni) con wheezing o asma ricorrente da almeno 6 mesi</b></p> <p><b>Valutare l'efficacia dei CSI vs placebo</b> negli infants e nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente o asma (durata del trattamento con CSI ≥4 settimane somministrato con MDI o con nebulizzatore).</p> <p><b>Outcome primario:</b> esacerbazioni di asma o di wheezing che richiedevano uso di cortisonico orale</p> <p><b>Outcomes secondari:</b> fuoriuscita causata da riesacerbazioni asmatiche, cambiamenti dello score dei sintomi, della funzionalità polmonare (picco di flusso espiratorio (PEF) o del volume espiratorio forzato al 1 sec (FEV 1)), uso di albuterolo</p>	<p>29 gli studi inclusi (N= 3592)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bambini trattati con CSI avevano una riduzione significativa del wheezing e delle riesacerbazioni asmatiche vs placebo (18% vs 32.1%, RR 0.59 (95% CI: 0.52–0.67; P =.0001; I2=10%; NNT: 7 [95% CI: 6–9])); nell'analisi post hoc di sottogruppo questo effetto era maggiore in quelli con una diagnosi di asma piuttosto che di respiro sibilante, ma era indipendente dall'età (infant vs prescolare), atopia, tipo di corticosteroide inalatorio (budesonide MDI rispetto a fluticasone MDI), modalità di somministrazione (MDI vs nebulizzatore) e qualità dello studio (punteggio Jadad: &lt;4 vs ≥4) e durata (&lt;12 vs ≥12 settimane).</b></li> </ul> <p>Inoltre, i bambini trattati con CSI avevano un <b>numero di abbandoni dallo studio significativamente più basso causati da wheezing/riacutizzazioni asmatiche (11.2%) vs placebo (15.3%) (NNT: 25 [95% CI: 15–78]), un minor uso di uso di albuterolo ed un maggior miglioramento clinico (score di sintomi) e funzionale</b> rispetto al placebo (incremento medio rispetto al baseline del FEV1= 0.07 L e del PEF=13.8 L/min.</p>	<p>Gli infant e bambini in età prescolare con wheezing ricorrente o asma avevano <b>meno wheezing/esacerbazioni asmatiche e miglioramento dei sintomi e della funzionalità polmonare durante il trattamento con CSI.</b></p>

<p><b>Kaiser 2016</b> (update di Ducharme 2014) ricerca chiusa a febbraio 2015 per MEDLINE, EMBASE e CENTRAL</p>	<p><b>Bambini ≤6 anni con asma o wheezing ricorrente ≥2 episodi nell'ultimo anno</b> (<i>esclusi gli studi che includevano solo i bambini &lt;2 anni a causa di un possibile overlap con la bronchiolite in questa fascia di età</i>)</p>	<p>22 studi inclusi Quindici studi (N=3278)<sup>20-22, 24, 28, 31, 32, 35</sup> sono DB RCT. Negli studi sono stati usati differenti modalità di somministrazione e tipi di CSI con, nella maggior parte degli studi, uso di una dose media di CSI pari a budesonide 0.4 mg/die, fluticasone 0.2 mg/die, beclometasone 0.5 mg/die, ciclesonide 0.16 mg/die, flucinolide 40 mcg/die). La durata degli studi inclusi variava da 6 settimane e 5 anni con una media di 12 settimane.</p>	<p>Vi sono <b>prove evidenti a supporto dell'uso quotidiano di CSI nella prevenzione delle esacerbazioni in bambini in età prescolare</b> con respiro sibilante ricorrente, <b>in particolare nei bambini con asma persistente.</b></p>
<p><b>Intervento e confronto:</b> (CSI giornaliero vs placebo, CSI intermittente vs placebo, CSI giornaliero vs CSI intermittente, CSI vs montelukast)</p>	<p><b>Intervento e confronto:</b> (CSI giornaliero vs placebo, CSI intermittente vs placebo, CSI giornaliero vs CSI intermittente, CSI vs montelukast)</p>	<p>8/15 studi erano focalizzati su bambini di età prescolare con asma persistente, solo uno bambini con asma intermittente o viral-triggered wheeze. Al funnel plot non evidenza di bias di pubblicazione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hanno confrontato l'effetto della <b>terapia giornaliera con CSI vs placebo</b> dimostrando una <b>significativa riduzione delle riesacerbazioni con uso di una dose media giornaliera di CSI (12.9% vs 24.0%; RR 0.70; 95% CI, 0.61-0.79; P &lt; .001; I<sup>2</sup>=42%; NNT=9 95% CI, 7-12).</b></li> <li><b>L'analisi del sottogruppo di bambini con asma persistente</b> ha mostrato una <b>riduzione delle esacerbazioni con uso di CSI giornaliero vs placebo</b> (8 studi, N=2505; RR 0,56; IC 95%, 0,46-0,70; NNT=11) e <b>CSI giornaliero vs montelukast</b> (1 studio, N=202; RR 0,59; IC 95%, 0,38-0,92).</li> <li><b>L'analisi del sottogruppo di bambini con asma intermittente o wheezing virus-indotto</b> ha mostrato una <b>riduzione delle riesacerbazioni con uso preventivo intermittente di CSI ad alte dosi rispetto al placebo</b> (5 studi, N=422; RR 0.65; 95% CI, 0.51-0.81; NNT=6).</li> </ul>	<p>Per i bambini in età prescolare <b>con asma intermittente o respiro sibilante virale c'è una forte evidenza a supporto dell'uso intermittente di CSI nella prevenzione delle riacutizzazioni.</b></p>
<p><b>Outcome primario:</b> valutare le prove degli effetti dell'uso del <b>CSI quotidiano, CSI intermittente e del montelukast quale strategia per prevenire le esacerbazioni gravi</b> (che necessitassero di uso di corticosteroidi sistemici, orali o ev) nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.</p>	<p><b>Outcome primario:</b> valutare le prove degli effetti dell'uso del <b>CSI quotidiano, CSI intermittente e del montelukast quale strategia per prevenire le esacerbazioni gravi</b> (che necessitassero di uso di corticosteroidi sistemici, orali o ev) nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.</p>	<p><b>Analisi più dettagliata</b> 1 solo studio (Szeffler et al.<sup>34</sup> con disegno parallelo. Confrontato uso giornaliero di CSI (budesonide 0.5 mg BID) con uso giornaliero di montelukast (4 mg daily) per 52 settimane in bambini con asma persistente) (n=202) <b>l'uso giornaliero di CSI porta ad una significativa riduzione nella percentuale di severe riacutizzazioni vs montelukast giornaliero</b> (21.9% vs 37.1%; RR 0.59; 95% CI, 0.38-0.92; P=.02) rispetto</p>	<p>Per i bambini in età prescolare <b>con asma intermittente o respiro sibilante virale c'è una forte evidenza a supporto dell'uso intermittente di CSI nella prevenzione delle riacutizzazioni.</b></p>
<p><b>Outcomes secondari:</b> sintetizzare le prove degli effetti di queste strategie preventive in fenotipi specifici di bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.</p>	<p><b>Outcomes secondari:</b> sintetizzare le prove degli effetti di queste strategie preventive in fenotipi specifici di bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.</p>	<p><b>Escludendo gli studi ad alto rischio di bias in ≥1 domain (sensitivity analyses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1 risultati erano similari</b> all'analisi primaria nel confronto <b>uso giornaliero di CSI vs placebo</b> (5/15 studi esclusi, RR 0.67; 95% CI, 0.58-0.77)</li> <li>Entrambi gli studi che confrontano CSI vs montelukast hanno un alto rischio di bias in ≥1 domains.</li> </ul> <p>Effettuata anche una <b>analisi di sottogruppi</b> che includeva:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1) soli bambini con asma persistente</b> (sintomi &gt;2 giorni la settimana, risvegli notturni 1-2/mese, uso di SABA &gt;2 giorni a settimana, o minor limitazioni dell'attività);</li> <li><b>2) soli bambini con asma intermittente</b> (sintomi ≤2 giorni/settimana, non risvegli notturni per asma, uso di SABA ≤2 giorni/settimana e nessuna limitazione delle normali attività) <b>or viral-triggered wheezing</b> e minimi sintomi tra le riesacerbazioni (episodic viral wheeze (EVW) or severe intermittent wheezing).</li> </ol> <p>Gli studi nei quali il fenotipo dei bambini inclusi fosse misto o non chiaro erano analizzati come gruppo separato.</p>	<p>Per i bambini in età prescolare <b>con asma intermittente o respiro sibilante virale c'è una forte evidenza a supporto dell'uso intermittente di CSI nella prevenzione delle riacutizzazioni.</b></p>
		<p><b>Nel sottogruppo di bambini con asma intermittente o wheezing virus-indotto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solo 1 studio (n=41) ha confrontato <b>l'uso giornaliero di CSI vs placebo non trovando significativi benefici</b> (RR 1.05; 95% CI, 0.16-6.76).</li> </ul>	
		<p><b>Nel sottogruppo di bambini in età prescolare con asma persistente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 gli studi (N=2505) che hanno confrontato <b>uso giornaliero di CSI vs placebo</b>, dimostrando una <b>significativa riduzione della percentuale di riacutizzazioni severe con uso giornaliero di CSI</b> (8.7% vs 18%; <b>RR 0.56</b>; 95% CI, 0.46-0.70; P &lt; .001; I<sup>2</sup>=0%; <b>NNT=11</b>; 95% CI, 8-15).</li> <li>1 studio (Szeffler et al.<sup>34</sup>) (n=202) ha confrontato <b>l'uso giornaliero di CSI vs Montelukast</b> mostrando una <b>superiorità del CSI giornaliero nel ridurre le severe riesacerbazioni</b> (<b>RR 0.59</b>; 95% CI, 0.38-0.92; P=.02).</li> </ul>	
		<p><b>Nel sottogruppo di bambini in età prescolare con fenotipo di wheezing non chiaro o misto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 gli studi che hanno confrontato <b>l'uso giornaliero di CSI vs placebo</b> (N=732) <b>non mostrando una significativa differenza nella percentuale delle riacutizzazioni severe</b> (30.8% vs 40.1; RR 0.86; 95% CI, 0.73-1.02; P=.08; I<sup>2</sup>=42%).</li> </ul>	

<p><b>Castro-Rodriguez 2018</b> Revisione chiusa a dicembre 2017</p>	<p><b>Bambini di età ≤5 anni</b>, con asma o wheezing ricorrente</p> <p>Confrontare <b>l'efficacia dell'uso quotidiano di ICS</b> (qualsiasi molecola) <b>vs uso quotidiano di LTRA</b> per un minimo di 3 mesi in bambini in età prescolare con asma o wheezing ricorrente.</p> <p><b>Outcome primario: numero di episodi di wheezing e score giornaliero dei sintomi.</b></p> <p><b>Outcomes secondari: visite di emergenza non programmate, necessità di corticosteroidi sistemici (CS), ospedalizzazione per esacerbazioni, funzione polmonare</b> ed eventi avversi</p>	<p>6 studi inclusi (n=3204); 5 studi riguardavano bambini con asma; uno bambini con wheezing ricorrente. A causa delle diverse o incomplete modalità di reporting degli studi inclusi non è stato possibile effettuare una metanalisi, ma <b>solo un'analisi descrittiva</b>.</p> <p>Solo 2 gli studi a basso rischio di bias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kooi et al.<sup>2008</sup> (n. 63) hanno trovato un significativo miglioramento dello score giornaliero dei sintomi nei pazienti che facessero uso di Fluticasone (100 µg bid) rispetto al placebo (P=0,021) dopo 3 mesi di trattamento, ma nessuna differenza significativa tra fluticasone e montelukast (4 mg qd) o tra montelukast e placebo.</li> <li>• Fitzpatrick et al.<sup>2016</sup> (n=230), prendendo in considerazione il tempo per la prima esacerbazione di asma richiedente SC ed il numero di giorni di asma controllato in un anno, ha riportato una più alta probabilità di migliore risposta (P &lt;0,0001) quando lo stesso bambino riceveva giornalmente fluticasone (88 µg bib), rispetto al montelukast giornaliero (4 mg od) o fluticasone al bisogno (88 ug BID più salbutamolo 180 mg)</li> </ul> <p>Il più ampio studio in aperto di Szeffler et al. (n. 202), ad alto rischio di bias, riporta una percentuale inferiore del 41% (numero/paziente/anno) di esacerbazioni lievi e gravi nel gruppo che riceve BIS (0,5 mg qd) rispetto a montelukast (4 mg gruppo qd) (1,35 vs 2,30, P=0,003).</p> <p>Basandosi sui trials a più basso rischio di bias e sul più ampio studio in aperto il <b>CSI è associato ad un miglior controllo dei sintomi e ad un minor numero di esacerbazioni rispetto a LTRA ed anche ad un minor uso al bisogno di salbutamolo</b></p> <p>Dati insufficienti di alta qualità hanno impedito conclusioni definitive in merito agli altri outcomes secondari.</p>	<p>Nei bambini in età prescolare con asma o wheezing ricorrente, <b>l'uso quotidiano di CSI appare più efficace dell'uso quotidiano di LTRA nel controllo dei sintomi e nel ridurre le riesacerbazioni</b>, in particolare quelle che richiedano uso di salbutamolo, anche se l'entità di tale beneficio resta da quantificare.</p>
--	--	---	---



<p><i>È indicato l'utilizzo di CSI ad alto dosaggio, in maniera intermittente, nei pazienti in età prescolare con wheezing ricorrente?</i></p>	<p><b>P</b> Nei pazienti in età prescolare (&lt;5 anni) con viral wheezing ricorrente o asma intermittente  <b>I</b> la preemptive therapy mediante CSI (l'uso intermittente di CSI a dosaggio elevato per 8-10 giorni durante gli episodi acuti)  <b>C1</b> rispetto al solo utilizzo di beta 2 eventualmente associati a steroide sistemico  <b>C2</b> rispetto alla terapia di fondo continuativa con CSI  <b>O1</b> riduce la frequenza, la gravità e la durata della riacutizzazioni?  <b>O2</b> è gravato da maggiori effetti collaterali sulla velocità di crescita lineare?</p>
--	---

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
NICE 2017	Adulti (>17 aa), bambini ed adolescenti (5-16 aa), <b>bambini ≤5 aa</b>	<p>8.1.1 Review question:  <i>Nei bambini, i giovani e gli adulti con asma in terapia con CSI o che richiedono CSI, la terapia intermittente con tali farmaci è più efficace dal punto di vista clinico e costo-effettiva rispetto alla terapia giornaliera?</i></p> <p>Papi 2009 bambini 1-4 con wheezing ricorrente. Utilizzo di Beclometasone intermittente o in maniera continuativa per 3 mesi. Outcome: % di giorni senza sintomi  Zeiger 2011 bambini 0-5 anni con wheezing ricorrente. Intervento: budesonide 1 mg/die per 7 giorni all'inizio di URTI. Durata studio 12 mesi. Outcome: utilizzo steroidi orali, ricoveri ospedalieri, crescita lineare</p> <p><b>Nei bambini sotto i 5 anni</b> non vi era alcuna differenza clinicamente importante tra CSI giornaliero e intermittente riguardo a riacutizzazioni gravi, mortalità, uso di steroidi orali o pattern di crescita. Ci sono state più riacutizzazioni che hanno richiesto il ricovero in ospedale con l'uso di ICS intermittente. Non vi erano prove di aumento di infezioni o insufficienza surrenalica, gli altri due eventi avversi potenzialmente associati all'uso quotidiano di ICS.</p>	<p><b>In tutte le fasce di età</b> il panel ha ritenuto che generalmente non vi fossero prove sufficienti di alta qualità riguardo a potenziali danni clinici derivanti dall'uso di CSI intermittente (esacerbazioni, ospedalizzazione) o potenziali benefici dell'uso di CSI intermittente (eventi avversi ridotti). Pertanto, nel complesso il Panel ha ritenuto che non vi fossero prove sufficienti per confermare se l'utilizzo intermittente dei CSI fosse migliore, peggiore o equivalente alla somministrazione di CSI giornaliero. Gli estensori della LG hanno pertanto ritenuto di <u>non poter raccomandare una modificazione dalla pratica corrente</u>, che è quella di offrire CSI come parte di un regime giornaliero e non in maniera intermittente.</p>
GINA Global Initiative for Asthma -2019	<b>bambini di età ≤5 aa con wheezing ricorrente o asma bambini &gt;5 aa, adolescenti e adulti</b>	<p><b>bambini di età ≤5 aa</b>  <b>STEP 1: As-needed inhaled short-acting beta2-agonist (SABA)</b> Preferred option:  as-needed inhaled short-acting beta2-agonist (SABA)</p> <p>Tutti i bambini che presentano episodi di respiro sibilante devono essere trattati con SABA per il miglioramento dei sintomi (Evidenza D), sebbene ciò non sia efficace in tutti i bambini  <b>Altre opzioni</b></p> <p>Per i bambini con wheezing virale intermittente e senza sintomi nei periodi intercritici nei quali l'utilizzo di solo SABA non sia sufficiente, la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio può essere presa in considerazione ma a causa del rischio di effetti collaterali, tale terapia dovrebbe essere presa in considerazione solo se il medico è sicuro che il trattamento verrà effettuato in modo appropriato</p>	<p>Nel Technical report GINA non vi è un GRADING delle Raccomandazioni. Nella bibliografia sono indicati tre lavori basati su RCT con limitazioni minori e una preponderanza di benefici rispetto al danno.</p> <p>Rif. # 499, 636-637 (RCT)</p>

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo	Risultati	Conclusioni
<b>Rodrigo 2014</b> (c. b Aprile 2013)	Bambini in età prescolare, bambini e adulti con wheezing o asma persistente lieve moderata (P) Valutare l'efficacia dei CSI somministrati in maniera continuativa, giornalieri (I) vs CSI somministrati in maniera intermittente (C). L'outcome primario era rappresentato dalle riacutizzazioni dell'asma; Gli esiti secondari erano i test di funzionalità polmonare, giorni senza sintomi, uso di SABA, uso di corticosteroidi, giorni senza uso di farmaci rescue, dosaggio ossido nitrico ed eventi avversi gravi.	Vengono selezionati 7 RCT con 1367 partecipanti: studi: 4 con popolazione pediatrica 3 con adulti  I dati di cinque RCT non hanno mostrato differenze statisticamente significative nella frequenza delle esacerbazioni asmatiche tra i pazienti che ricevevano ICS giornalieri e quelli che ricevevano ICS intermittente (RR= 0.96, IC 95%, 0.86, 1.06, p=0.40)  Allo stesso modo, rispetto all'uso quotidiano di ICS, l'uso intermittente di ICS non ha ridotto significativamente il numero di pazienti con una o più esacerbazioni che richiedono corticosteroide orale Outcome secondari: Rispetto all'utilizzo di CSI intermittenti, il gruppo che utilizzava CSI quotidianamente ha mostrato un aumento significativo della percentuale di giorni senza asma (RR= 1,10%, IC 95%: 1,01-1.209)	In conclusione, questa revisione sistematica non supporta un cambiamento delle attuali linee guida per il trattamento del wheezing ricorrente e dell'asma persistente da lieve a moderato. Attualmente, l'utilizzo dei CSI quotidiano è l'approccio terapeutico preferito.
<b>Kaiser 2016</b> (C.B. Febbraio 2015)	Sintetizzare le prove di efficacia riguardanti gli effetti dei corticosteroidi inalatori giornalieri (CSI), della terapia intermittente con CSI e montelukast nella prevenzione delle riacutizzazioni gravi tra i bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente. Vengono inclusi RCT con popolazione (bambini ≤6 anni con asma o wheezing ricorrente), intervento e confronto (CSI vs placebo, CSI intermittente vs placebo, CSI giornaliero vs ICS intermittente, CSI vs montelukast), con outcome primario (esacerbazioni che richiedono steroidi sistemici)	Sono stati inclusi 22 studi (N=4550). Quindici studi (N=3278) hanno confrontato ICS giornalieri con placebo e hanno mostrato esacerbazioni ridotte con ICS giornaliero a media dose ([RR= 0,70, intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,61-0,79, NNT=9), dio, N=202; RR 0,59; IC 95%, 0,38-0,92). L'analisi di sottogruppi di <u>bambini con asma persistente</u> ha mostrato esacerbazioni ridotte con CSI giornaliero rispetto a placebo (8 studi, N=2505, RR 0,56, IC 95%, 0,46-0,70, NNT=11) e ICS giornaliero rispetto a montelukast (1 studio sottogruppo di bambini con asma intermittente o respiro sibilante virale ha mostrato esacerbazioni ridotte con ICS intermittente a dose elevata preventiva rispetto al placebo (5 studi, N=422; RR 0,65; IC 95%, 0,51-0,81; NNT=6)  <b>Sicurezza</b> Bacharier et al. non ha trovato differenze significative nel cambiamento medio di altezza confrontando CSI intermittente con placebo. Ducharme ha scoperto che il CSI intermittente rispetto al placebo ha portato a variazioni di altezza media più piccole (6,23±2,62 z cm vs 6,56±2,90 cm) e altezza (punteggio -0,19±0,42 vs 0,00±0,48) nell'arco di 1 anno. Zeiger et al. Non hanno riscontrato differenze significative nel cambiamento medio in altezza, percentile in altezza, z o punteggio comparativo giornaliero con CSI intermittente su 1 anno.	Esistono prove evidenti a supporto del ICS quotidiano per prevenire le esacerbazioni nei bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente, in particolare nei bambini con asma persistente.  Per i bambini in età prescolare con asma intermittente o respiro sibilante virale, vi è una forte evidenza per supportare ICS intermittente per prevenire le riacutizzazioni.
<b>Chong 2015</b> (C.B. Marzo 2015)	Obiettivo della RS è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia intermittente con CSI vs placebo nella gestione di bambini ed adulti con diagnosi o con sospetto di asma lieve persistente	L'outcome primario di efficacia era il rischio di riacutizzazioni asmatiche che richiedessero l'utilizzo di corticosteroidi orali e quello riguardante la sicurezza era rappresentato da gravi eventi avversi per la salute. Gli esiti secondari includevano esacerbazioni, test di funzionalità polmonare, controllo dell'asma, effetti avversi. <b>Sono stati selezionati 6 RCT comprendenti 490 bambini in età pre-scolare, 145 bambini in età scolare e 240 adulti. La durata degli studi inclusi variava da 12 a 52 settimane.</b>  Nei bambini in età prescolare con frequenti episodi di respiro sibilante, l'uso intermittente di CSI all'esordio dei primi sintomi ha ridotto la probabilità di richiedere l'utilizzo di corticosteroidi orali della metà (490 partecipanti OR: 0,48, IC 95% da 0,31 a 0,73, evidenza di qualità moderata con eterogeneità minima). La terapia intermittente è stata associata a un minor numero di eventi avversi gravi (439 partecipanti, OR: 0,42, IC al 95% da 0,17 a 1,02, evidenza di bassa qualità). Non c'era alcuna differenza significativa nei ricoveri ospedalieri in un singolo studio che misurava la percezione della qualità di vita da parte dei genitori. Tuttavia, la terapia intermittente è stata associata a miglioramenti dei sintomi sia diurni che notturni	La bassa numerosità degli studi pubblicati limita le nostre conclusioni verso l'uso al bisogno dei CSI. Il piccolo numero di studi e partecipanti sono stati i principali motivi per il downgrading della qualità complessiva dei risultati. Nei bambini in età prescolare con respiro sibilante un miglioramento del punteggio dei sintomi dell'asma diurno e notturno e la qualità della vita parentale di bambini hanno favorito in modo simile il gruppo CSI. Tuttavia, non c'era alcuna differenza statistica nei tassi di ospedalizzazione in nessun gruppo. Questo trattamento non è stato associato ad alcun significativo aumento degli eventi avversi. Non è stata osservata soppressione della crescita con l'uso di ICS intermittente in età prescolare o bambini in età scolare. Considerando il numero limitato di studi disponibili, enfatizziamo la necessità di ulteriori studi controllati randomizzati per confermare questi risultati

<p><b>Sobieraj 2018</b> (C.B. Marzo 2017)</p>	<p>Bambini 0-4 anni affetti da wheezing ricorrente ed asma persistente, bambini 5-11 anni, adolescenti ed adulti con asma. Valutare l'efficacia della terapia intermittente con corticosteroidi inalatori (ICS) in diverse popolazioni (da 0 a 4 anni con wheezing ricorrente, <math>\geq 5</math> anni con asma persistente).</p>	<p><u>Rispetto alla terapia con SABA al bisogno</u>, l'aggiunta intermittente di CSI <u>riduce il rischio di esacerbazioni che necessitano di steroidi per via orale</u> (RR=0.77; 95% IC= 0.06 – 9.68) e <u>migliora la qualità della vita</u> dei bambini di età inferiore ai 5 anni con sibili ricorrenti durante un'infezione del tratto respiratorio (RTI). <u>Non ha però comportato differenze significative</u> per quanto riguarda il rischio di esacerbazione che necessita di ricovero ospedaliero (RR=0.67; 95% IC= 0.46 - 0.98) o l'assunzione diurna (RR=-0.08; 95% IC=-0.21 - 0.05) o notturna (RR=-0.04; 95% IC=-0.01 - 0.03) di SABA (qualità delle evidenze bassa). <u>Rispetto alla terapia continuativa con CSI, quella intermittente non ha comportato differenze statisticamente significative su:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il rischio di esacerbazioni che richiedono corticosteroidi orali (RR=0.99; 95% IC=0.80 – 1.22) (qualità delle evidenze bassa)</li> <li>• le ospedalizzazioni (RR=1.25; 95% IC=0.34 – 4.56) (qualità delle evidenze bassa)</li> <li>• l'uso di rescue medications diurno (RR=0.07; 95% IC=-0.04 – 1.08) e notturno (RR=-0.02; 95% IC=-0.07 - 0.3) (qualità delle evidenze bassa)</li> </ul>	<p>La terapia intermittente con CSI aggiunti a SABA durante un'infezione respiratoria delle alte vie è efficace nei pazienti di età inferiore ai 5 anni con wheezing ricorrente.</p>
---	--	--	--

## ASMA

<p><i>È appropriata la somministrazione di CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma intermittente?</i></p> <p><i>È appropriato l'aumento del dosaggio dei CSI nella terapia dell'asma acuto del paziente con asma persistente già in terapia di fondo?</i></p>	<p><b>a.</b></p> <p><b>P1</b> Nei pazienti in età pediatrica che presentino un attacco acuto di asma moderato-grave</p> <p><b>I 1</b> la terapia con CSI in aggiunta al SABA</p> <p><b>C</b> rispetto alla terapia tradizionale con SABA+Ipratropio bromuro/CSS</p> <p><b>O1</b> comporta una più rapida regressione dei sintomi?</p> <p><b>O2</b> una minore necessità di corticosteroidi sistemici?</p> <p><b>O3</b> un minor tasso di ospedalizzazione?</p> <p><b>O4</b> una migliore funzionalità respiratoria?</p> <p><b>b.</b></p> <p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica, già in terapia di fondo con CSI a bassa dose, che presentino un attacco acuto di asma moderato-grave</p> <p><b>I2</b> la terapia con CSI a dose moderata/alta, in aggiunta al SABA</p> <p><b>C2</b> rispetto alla terapia tradizionale con SABA+Ipratropio bromuro/CSS+CSI a bassa dose</p> <p><b>O1</b> comporta una più rapida regressione dei sintomi?</p> <p><b>O2</b> una minore necessità di corticosteroidi sistemici?</p> <p><b>O3</b> un minor tasso di ospedalizzazione?</p> <p><b>O4</b> una migliore funzionalità respiratoria?</p>
---	---

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading															
<b>BTS/SIGN 2019</b> (Ricerca 2012–2018)	>12 anni, 5-12 anni, <5 anni	<p><u>7.1 Intermittent reliever therapy</u></p> <p>Prescrivere un <math>\beta_2</math> agonista a breve durata d'azione come terapia dell'attacco acuto per tutti i pazienti con asma sintomatico.</p> <p><u>9.8 INITIAL TREATMENT OF ACUTE ASTHMA IN CHILDREN</u></p> <p><u>9.8.4 Steroid therapy. Inhaled corticosteroids</u></p> <p>Non vi sono prove sufficienti a sostegno dell'uso dei CSI come trattamento alternativo o aggiuntivo alle compresse di steroidi per i bambini con asma acuto.</p> <p><b>Non usare corticosteroidi inalatori al posto di steroidi per via orale per il trattamento di bambini con un attacco di asma acuto.</b></p> <p>I bambini con asma cronica che non ricevono un trattamento preventivo regolare trarranno beneficio dall'iniziare i CSI come parte della loro gestione a lungo termine. Non ci sono prove che l'aumento della dose di CSI sia efficace nel trattamento dei sintomi acuti, ma è una buona pratica per i <b>bambini che già ricevono CSI continuare con le loro dosi di mantenimento abituali.</b></p> <p>ANNEX 6, 7 Management of acute asthma in children in general practice, in ED, in hospital. &gt;5 anni, 2-5 anni. In base alla gravità <b>consider solo CSO o CSS</b></p>	<table border="0"> <tr> <td>&gt;12 years</td> <td>5-12 years</td> <td>&lt;5 years</td> </tr> <tr> <td>1++</td> <td>1+</td> <td>4 (Expert opinion)</td> </tr> <tr> <td>1++</td> <td>1+</td> <td>1-</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Raccomandazione A</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Good practice</i></td> </tr> </table>	>12 years	5-12 years	<5 years	1++	1+	4 (Expert opinion)	1++	1+	1-	Raccomandazione A			<i>Good practice</i>		
>12 years	5-12 years	<5 years																
1++	1+	4 (Expert opinion)																
1++	1+	1-																
Raccomandazione A																		
<i>Good practice</i>																		



Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo	Risultati	Conclusioni
<b>Su 2014</b>	829 bambini con asma acuto ricoverati in ED, 420 assunto CSI, 409 placebo o CSS, ma non CSI.  Confrontare l'efficacia dei CSI rispetto a placebo o CSS nel ridurre le ospedalizzazioni	Studi eterogenei per farmaci e dosi. CSI, 6 studi con budesonide (range di dosaggio: 0,4-2 mg) e 3 studi con fluticasone / flunisolide (range di dosaggio: 0,5 - 2 mg). Confronto. 6 studi prednisone orale (1 - 2 mg / kg / die) e 4 studi placebo. Il tasso di ricoveri ospedalieri nei pazienti trattati con CSI non era significativamente superiore a quelli trattati con CS orale. (OR=0.87, 95% CI=0.49 -1.53, P=0.618). Il tasso di ricoveri ospedalieri nei pazienti trattati con CSI era significativamente inferiore rispetto a quelli trattati con placebo. (OR=0.15, 95% CI=0.03 - 0.93, P=0.042)	Nei bambini con esacerbazioni di asma il trattamento con CSI ha comportato un tasso di ospedalizzazione simile a quelli trattati con CSS
<b>Kew 2016</b>	Pazienti di età >12 anni.  Valutare l'efficacia e la sicurezza di budesonide / formoterolo in un singolo inalatore (SiT) da utilizzare sia per la terapia di mantenimento che dell'asma acuto, rispetto al trattamento di mantenimento con inalatori combinati con dose di steroidi più elevata (fluticasone / salmeterolo o budesonide / formoterolo), +altri beta2-agonisti ad azione rapida al bisogno.	Rispetto agli inalatori combinati con dosi fisse più elevate, un minor numero di persone che utilizzavano SiT presentava esacerbazioni che richiedevano ospedalizzazione o una visita al pronto soccorso (odds ratio (OR) 0,72, 95% (CI) da 0,57 a 0,90) e meno CSO (OR 0,75, IC 95% da 0,65 a 0,87). Questo si traduce in 1 persona in meno ricoverata in ospedale o in visita al pronto soccorso (95% CI da 0 a 2 in meno) e 2 in meno che necessitano di CSO (IC al 95% da 1 a 3 in meno) per 100 trattati in otto mesi. Nessuna eterogeneità statistica, la prova di alta qualità.  Problemi di cecità in due degli studi e uno studio con popolazione meno grave, ma le analisi di sensibilità non hanno modificato i risultati.  Possibilità che il SiT aumentasse i tassi di eventi avversi gravi eventi (OR 0,92, IC 95% da 0,74 a 1,13; prove di qualità moderata, declassate a causa di imprecisione).	SiT riduce il numero di persone che hanno esacerbazioni di asma che richiedono steroidi per via orale e il numero che richiede il ricovero in ospedale o una visita ER rispetto agli inalatori a combinazione fissa. Le prove per eventi avversi gravi non erano chiare. La dose di SiT era sempre inferiore a quella di altre associazione. Ciò suggerisce che la flessibilità nella somministrazione di steroidi che è possibile con SiT potrebbe essere più efficace di una combinazione standard a dose fissa aumentando la dose solo quando necessario e mantenendola bassa durante gli stadi della malattia. Non è stato possibile ottenere dati solo per le ospedalizzazioni e nessuno studio ha ancora affrontato questa domanda nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Chen 2013</b>	RCT	113 bambini (59 trattati, 54 controlli) con attacco acuto di asma moderato/severo, consecutivamente afferenti in ED. Età 5-15 anni.	Salbutamolo+0 <sub>2</sub> +ipratropio bromuro + 1. Budesonide (BUD) nebulizzata 2. Soluzione salina	Tasso di ospedalizzazione dopo 2 ore. Necessità di CSS.	Miglioramento di <i>clinical score</i> , spirometria, SaO <sub>2</sub> , eventi avversi	2 ore	La necessità di terapia con CSS è stata del 16,9% (10/59) nel gruppo BUD, significativamente inferiore a quella nel gruppo dei controlli (46,3% (25/54) p=0,011). Il tasso di ospedalizzazione era del 5,1% (3/59) nel gruppo BUD e del 18,5% (10/54) nel gruppo di controllo.
<b>Alangari 2014</b>	RCT	945 bambini dai 2 ai 12 anni con asma moderato-severo determinato sulla base di uno score clinico	Gruppo trattato 1,500 mcg di budesonide vs placebo allo standard care dell'attacco acuto d'asma con beta 2, ipratropio per aerosol e ogni 20' per 3 dosi e prednisolone 2mg/kg all'inizio terapia	Tasso di ricovero in ospedale dopo 4 ore di permanenza in PS	Modifica dello score clinico asma e durata permanenza in PS	72 ore	75/458 (16,4%) casi nel gruppo trattato sono ricoverati vs 82/458 (18,3%) nel gruppo di controllo (OR, 0.84; 95% CI, 0.58-1.23) p= 0.38 ns
<b>Arulphariti 2015</b>	RCT	61 pazienti dai 5 ai 12 anni con asma acuta lieve-moderato	Trattati Budesonide 800 mcg+ beta2 0.15mg/kg ogni 20'+placebo cpr. controllo b2 0.15mg/kg+ placebo ogni i 20'+prednisolone 2 mg/kg	Parametri vitali, e PEF ogni 20' per la prima ora Fitness for discharge attraverso uno score clinico alla seconda ora		2 ore	<b>Incremento PEF</b> gruppo controllo 16.76±11.17 Gruppo trattato 30.28±20.97 p= 0.024 <b>Fitness for discharge</b> a 2 h Gruppo controllo 26% vs 53% 61 P 0.0278

<b>Demiraca 2015</b>	RCT	81 bambini con asma moderata	Dopo 3 dosi di SABA per aerosol e O2 il gruppo trattato riceve fluticasone 0.5 mg 4 volte al dì x 7 giorni e cpr placebo, il controllo placebo per aerosol e metilprednisolone cpr 1mg/kg/die per 4 giorni e 0.5 mg/die per 3 giorni	Pulmonary index score a 1,4,8,12,24,48 ore in ED	Modifiche score sintomi o farmaci, PEF, livello cortisolo, livelli eosinofili ed Ig E totali. Dosaggio citochine e TReg	7 giorni dopo la dimissione	La PIS media al basale è diminuita da $8\pm 2$ a $1\pm 2$ nel gruppo CS nebulizzato ( $p=0,001$ ) e da $8\pm 1$ a $1\pm 1$ in quello sistemico ( $p=0,001$ ). Nessuna differenza SS ad 1,4,8,12,24,48 ore e a 7 giorni
<b>Razi 2015</b>	RCT	100 bambini dai 7 ai 72 mesi con asma	Budesonide 1 mgx2 volte al dì vs placebo oltre a steroide ev, b2 e ipratropio per aerosol in entrambi i gruppi x 5 gg	Durata degenza ospedaliera	Clinical asma score CAS	168 ore	<p>Il tasso di ospedalizzazione cumulativo a 120, 180 e 240 minuti era 0,72, 0,62 e 0,58 nel gruppo placebo; e 0,44, 0,30 e 0,24 nel gruppo budesonide.</p> <p>La percentuale di dimissione nel gruppo budesonide era significativamente più alta rispetto al gruppo placebo (log-rank=12,407 ve <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>I tempi medi attesi per la dimissione erano 200,4 (IC 95%=185,3-215,5) min in gruppo placebo e 164,4 (IC 95%=149,4-179,4) min in gruppo budesonide.</p> <p>Il PIS mediano (25-75%) al 120 ° min era significativamente più basso nel gruppo budesonide rispetto al gruppo placebo (5 [4-8] vs 8 [5-9] rispettivamente, <math>P=0,006</math>).</p>
<b>Saito 2017</b>	RCT	51 bambini <3 anni con riaccutizzazione asma	Gruppo trattato: budesonide 1mg dose 2 volte al dì- vs prednisolone 0.5 mg/kg tre volte al dì per via ev+ in entrambi beta 2	Tempo di scomparsa del wheezing		5 giorni	<p>Il respiro sibilante è scomparso dopo una media di 5 giorni e</p> <p>gli steroidi sono stati somministrati per una media di 5 giorni in entrambi i gruppi, senza differenze significative nei giorni di uso di ossigeno.</p> <p>I livelli sierici di cortisolo all'inizio e durante il corso del trattamento sono rimasti invariati nel gruppo BIS e sono diminuiti nel gruppo PSL; tuttavia, la diminuzione di quest'ultimo gruppo non era patologica.</p>

<p><i>Nell'asma non controllato con dosaggi standard di CSI è preferibile raddoppiare la dose di CSI o aggiungere una molecola diversa?</i></p>	<p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica (superiore di 5 anni) ed adolescenziale, affetti da asma non controllato con terapia di fondo allo Step 2 (CSI a basso dosaggio) il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo</p> <p><b>I2</b> l'aggiunta di anti-leucotrieni ai CSI a basso dosaggio</p> <p><b>C</b> rispetto alla terapia di fondo con CSI a medio o alto dosaggio</p> <p><b>O1</b> è più efficace nel controllo dell'asma: minor numero di recrudescenze, minor consumo di rescue therapy?</p> <p><b>O2</b> una minore necessità di corticosteroidi sistemici?</p> <p><b>O3</b> un minor tasso di ospedalizzazione?</p> <p><b>O4</b> è gravato da un minor numero di eventi avversi?</p> <p><b>O5</b> comporta una migliore Qualità della Vita?</p>
---	---

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<p><b>BTS/SIGN 2019</b> (Ricerca 2012–2018)</p>	5-12 anni	<p><b>2.4. Pharmacological management</b> I corticosteroidi inalatori sono i farmaci raccomandati nella prevenzione negli adulti e nei bambini per il raggiungimento globale degli obiettivi terapeutici.</p> <p><b>7.3.2. Inhaled Long-Acting <math>\beta</math> Agonist</b> Nei bambini di età uguale o superiore ai 5 anni può essere presa in considerazione una terapia aggiuntiva iniziale con un LABA oppure con un LTRA.</p> <p><b>7.4.1. Increased dose of inhaled corticosteroids</b> Se il controllo dell'Asma rimane subottimale dopo l'aggiunta di un LABA, allora la posologia del CSI dovrebbe essere aumentata da dose bassa a dose media nell'adulto e da dose molto bassa a dose media nel bambino da 5 a 12 anni</p>	<p>[Grado A per i 5-12 anni].</p> <p>[Grado B per i 5-12 anni].</p> <p>[LoE-4; Grado D per adulti e bambini].</p>
<p><b>NICE 2017</b></p>	bambini e negli adolescenti (età 5-16 anni)	<p><b>Escalating pharmacological treatment in patients poorly controlled on low doses ICS</b></p> <p><b>Question.</b> Nei pazienti con diagnosi clinica di Asma che non risultano in buon controllo con una bassa dose di Corticosteroidi Inalatori, qual è la terapia preventiva più efficace e costo-efficace?</p> <p><b>Raccomandation 16.</b> Se l'asma non è ben controllata nei bambini e negli adolescenti (età 5-16 anni) in terapia di mantenimento con una bassa dose pediatrica di CSI, prendi in considerazione un LTRA in aggiunta al CSI e rivaluta la risposta alla terapia nell'arco di 4-8 settimane.</p> <p><b>Raccomandation 17.</b> Se l'asma non è ben controllata nei bambini e negli adolescenti (età 5-16 anni) in terapia di mantenimento con una bassa dose pediatrica di CSI associato ad un LTRA, prendi in considerazione la sospensione del LTRA e l'inizio di un LABA in combinazione con un CSI.</p>	
<p><b>GINA Technical Report 2019</b></p>		<p>In questo documento l'incremento della dose dei CSI viene proposto come opzione alternativa ai CSI+LABA allo Step 3 in caso di insuccesso, ma senza correlati livelli di evidenza (GINA non prevede raccomandazioni).</p>	



Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Chauhan 2017</b>	Bambini dai 7 ai 16 anni con test di bronco-reversibilità indicativo di uno scarso controllo (Lemanske - unico studio pertinente alla popolazione pediatrica ed al quesito, su 18 inclusi nella metanalisi.  Valutare la sicurezza degli anti-leucotrieni aggiunti a CSI rispetto a stessa dose, dose aumentata o dose diminuita di CSI (in entrambi i gruppi) per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con asma persistente. Inoltre, determinare se alcune caratteristiche dei partecipanti o dei trattamenti potrebbero influenzare l'entità della risposta.	Inclusi nella revisione 37 studi su 6128 partecipanti adulti e adolescenti (la maggior parte con asma da lieve a moderata). 3 antagonisti del recettore dei leucotrieni (LTRA): montelukast (n=24), zafirlukast (n=11) e pranlukast (n=2); gli studi sono durati da quattro settimane a cinque anni.  Nessuna differenza significativa tra i due tipi di intervento nel prevenire le esacerbazioni asmatiche richiedenti terapia con steroidi orali.	L'aggiunta di anti-leucotrieni è utile per ridurre le riacutizzazioni asmatiche moderate e gravi e per migliorare la funzionalità polmonare e il controllo dell'asma rispetto con la stessa dose di ICS. Non possiamo essere certi che l'aggiunta di anti-leucotrieni sia superiore, inferiore o equivalente a una superiore dose di ICS. Le scarse prove disponibili non supportano gli anti-leucotrieni come agente risparmiatore di ICS e l'uso di LTRA non è stato associato ad aumento del rischio di ritiri o effetti avversi, ad eccezione di un aumento degli eventi avversi gravi quando la dose di ICS era cronico. Le informazioni erano insufficienti per la valutazione della mortalità
<b>Sobieraj 2018</b>	Più di 22.000 pazienti di età superiore ai 4 anni (16 RCT)  Valutare l'efficacia della terapia intermittente con corticosteroidi inalatori (CSI) in diverse popolazioni (da 0 a 4 anni con wheezing ricorrente, 5 anni e oltre con asma persistente, con o senza beta-agonista a lunga durata d'azione [LABA]) In particolare, <i>Maintenance and Reliever Therapy</i> (MRT con CSI+LABA per periodi limitati di tempo) vs CSI cronici da soli (a dosaggi uguali e a dosaggi superiori rispetto a quelli della MRT) ma anche vs CSI+LABA cronici (con i CSI a dosaggi uguali e a dosaggi superiori rispetto a quelli della MRT).  Valutare l'efficacia di aggiunto antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma incontrollata e persistente. (non in vendita in Italia)	Metanalisi relative all'efficacia della MRT vs CSI a dosi superiori. Rischio di circa il 40% inferiore, per i gruppi MRT, di sviluppare esacerbazioni asmatiche severe nei pazienti di età superiore a 12 anni e negli adulti. Anche nei pazienti di età 4-11 anni la MRT si è dimostrata superiore ai CSI da soli nel ridurre, di circa il 50% in questo caso, le esacerbazioni asmatiche severe (risultati provenienti da un singolo studio)	Nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni con asma persistente, l'uso di ICS e LABA come controller e terapia di sollievo rapido può essere più efficace nel prevenire le riacutizzazioni rispetto al controller ICS (con o senza LABA)

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Intervento	Outcome primario	Principali outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Jenkins 2017</b>	<i>Post-hoc</i> analisi di 3 RCT multicentrici (2004, 2005 e 2006) per il confronto CSI (dose moderata)/LABA (MRT) vs CSI a dose elevata	1239 pz di 4-80 anni in scarso controllo con CSI (SABA <i>reliever</i> da 7 a 10 volte/die)	Budesonide/ Formoterolo 160–320/9 µg/die <i>as needed</i> (SMART)  oppure  Budesonide 320–640 µg/die ( <i>maintenance</i> )+terbutalina 0.4 mg <i>as needed</i> .	Rate Ratio delle esacerbazioni severe/1 anno (37,38)  Variazioni del PEF mattutino (39)	Media esacerbazioni severe/1 anno (Rate Ratio stratificata per <1, 1-2 o >2 <i>reliever use/die</i> )  Modificazioni uso dei <i>relievers</i> e del FEV1 (quadrati minimi)	12 mesi (2 studi)  6 mesi (1 studio)	Differenza SS (p <0.01) • per Rate Ratio delle esacerbazioni severe/1 anno (ma non nel sottogruppo con <1 <i>reliever use/die</i> ) • per l'uso dei <i>relievers</i> • per FEV1
<b>Jackson 2018</b>	RCT-DB gruppi paralleli Multicentrico	254 bambini di 4-11 anni con asma in Step-2 o Step-3 all'arrolamento	4 settimane di run-in con 88 mcg/die di fluticasone propionato (FP-MDI), seguite da: 88 mcg di FP/die oppure 88 mcg/die+440 mcg/die per 7 giorni ad ogni comparsa di mancato controllo dell'Asma, per 48 settimane.	Frequenza di esacerbazioni asmatiche severe in un anno	Tempo alla prima esacerbazione Treatment failure Symptoms score durante le crisi Ospedalizzazioni Uso di salbutamolo e di CSI Crescita staturale Sicurezza	52 settimane	Differenze non significative per i principali <i>outcomes</i> clinici Differenze significative solo per: • il consumo dei soli CSI (- 14%) e dei CSI+cortisonici per os. (- 16%) • la crescita staturale, che risultò inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, pur con differenze di minima rilevanza clinica

## RINITE PERSISTENTE ALLERGICA E NON ALLERGICA

<b>In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?</b>	<p><b>P1</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente allergica  <b>I</b> il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo  <b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI  <b>O</b> consentono di ridurre il Symptoms Score, il Medication Score, le complicanze?</p>
---	---

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2014</b>	Pazienti sia adulti che pediatrici con AR. I bambini di età inferiore ai 2 anni sono stati esclusi	<b>6. Steroidi topici I medici dovrebbero raccomandare steroidi intranasali per i pazienti con una diagnosi clinica di AR i cui sintomi influenzano la loro qualità di vita.</b> L'uso continuo di INS è raccomandato ed è più efficace rispetto all'uso intermittente. Tuttavia, gli studi sull'uso del fluticasone intranasale hanno dimostrato che l'uso intermittente è migliore del placebo ( <b>QoE alta Raccomandazione forte</b> ).	<b>6.</b> basato su RCT con limitazioni minori e una preponderanza di benefici rispetto al danno.
<b>ARIA 2016</b>	Adulti e bambini	<b>Raccomandazione 3: nei pazienti con SAR,</b> suggeriamo una combinazione di un corticosteroide intranasale con un antistaminico H1 piuttosto che un antistaminico H1 intranasale da solo ( <b>raccomandazione condizionale   bassa qualità delle evidenze</b> ). <b>Raccomandazione 5A: nei pazienti con SAR,</b> suggeriamo un INCS piuttosto che un INAH ( <b>raccomandazione condizionale   moderata qualità delle evidenze</b> ). <b>Raccomandazione 5B:</b> Nei pazienti con PAR, si suggerisce un corticosteroide intranasale piuttosto che un antistaminico H1 ( <b>raccomandazione condizionale   bassa qualità delle evidenze</b> )	<b>3.</b> 5 RCT. Ci sono piccoli benefici dalla terapia combinata. Tuttavia, gli effetti non sono stati stimati abbastanza precisamente da escludere almeno un moderato beneficio o nessuna differenza. <b>5A.</b> 13 RCT su sintomi nasali ed 8 su sintomi oculari. Gli effetti relativi di INAH vs. INCS possono essere diversi se usati in modo continuo o al bisogno. Ciò, tuttavia, non è stato studiato in studi clinici. Maggiori effetti di INCS sui sintomi e sulla qualità della vita, rispetto a INAH, tuttavia, l'imprecisione della stima non esclude la possibilità che questa differenza non sia grande abbastanza da essere percepita da molti pazienti. <b>5B.</b> 1 RCT. Sembra che non ci sia maggiore efficacia di INAH rispetto a INCS nella PAR. Alcune evidenze che l'INCS riduce maggiormente i sintomi nasali, anche se di bassa qualità.
<b>American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017 (C.B. 2016)</b>	Rinite allergica - Pazienti di età pari o superiore ai 12 anni.	<b>Raccomandazione 1: per il trattamento iniziale della rinite allergica stagionale in persone di età pari o superiore a 12 anni,</b> prescrivere di routine la monoterapia con un corticosteroide intranasale piuttosto che con un corticosteroide intranasale in combinazione con un antistaminico orale. ( <b>QoE moderato / basso Raccomandazione forte</b> ) <b>Raccomandazione 2: per il trattamento iniziale della rinite allergica stagionale in persone di età pari o superiore a 15 anni,</b> raccomandare un corticosteroide intranasale piuttosto che un antagonista del recettore dei leucotrieni ( <b>QoE alto. Raccomandazione forte</b> )	<b>1.</b> 5 RCT di moderata/bassa qualità metodologica 2. 4/5 RCT di buona qualità metodologica, hanno dimostrato maggiore efficacia del CSI. Solo in un sottogruppo di pazienti con asma, in 1 studio, maggiore efficacia del MLK.
<b>BSACI 2017</b>	Pazienti sia adulti che pediatrici con AR e NAR.	<b>12.1 Corticosteroidi intranasali (INS)</b> I corticosteroidi topici sono il cardine dell'intervento anti-infiammatorio in AR ( <b>Grado 1A</b> ).   <b>12.3 Indicazioni.</b> Terapia di prima linea per i sintomi persistenti da moderati a severi. Prima linea di terapia se si presenta con grave ostruzione nasale, possibilmente combinata con un decongestionante nasale a breve termine. <b>26 RINITE NEI BAMBINI</b> La terapia della rinite nei bambini si basa sugli stessi principi degli adulti; tuttavia, dovrebbe tenere conto delle specifiche esigenze pediatriche, come l'accettabilità, la praticità sia per i bambini che i genitori e la preoccupazione per i potenziali effetti collaterali	<b>12.1</b> La meta-analisi mostra che INS è superiore agli antistaminici orali o antagonisti dei recettori dei leucotrieni da solo su tutti gli aspetti della rinite allergica <b>26.</b> nessun grading
<b>The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018 (C.B. 2016)</b>	Non specificato	<b>III.G.2. Gestione dei risultati: farmacoterapia.</b> Intervento: gli antistaminici intranasali possono essere usati come terapia di prima o seconda linea nel trattamento dell'AR. ( <b>Raccomandazione 1A-1-B</b> ). <b>Corticosteroidi intranasali: benefici-Valutazione del dolore:</b> i benefici dell'utilizzo di INCS superano i rischi se usati per trattare la rinite allergica stagionale (SAR) e la rinite allergica perenne (PAR). L'efficacia comprovata di INCS, così come la loro superiorità rispetto ad altri agenti, li rendono la terapia di prima linea nel trattamento dell'AR. ( <b>Raccomandazione forte</b> ).	<b>Intervento.</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1b: 43 studi; Livello 2b: 1 studio). <b>Corticosteroidi intranasali:</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1a: 15 studi; Livello 1b: 33 studi; Livello 2a: 3 studi; Livello 2b: 1 studio; Livello 5: 1 studio).

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Juel-Berg 2017</b> (C.B. 2015. Inclusi RCT diversi da quelli inclusi nelle RS delle LG)	Pazienti con AR (P) Valutare l'efficacia dei CSI (I) vs H1 antistaminici orali (OAs) (C). L'outcome primario era il miglioramento dei sintomi nasali (ostruzione nasale, prurito nasale, starnuti e rinorrea acquosa) entro 30 giorni dal trattamento. Esiti secondari: sintomi oculari, QoL entro 30 giorni dal trattamento e numero di mancati giorni da scuola o lavoro entro il primo anno ed eventi avversi (sonnolenza ecc)	Total Nasal Symptoms: 2 studi, 307 partecipanti. Differenza significativa (SMD=0,70 [IC al 95%, =0,93-0,47]) a favore dei CSI (evidenza moderata) Ocular Symptoms: 3 studi 662 partecipanti. Nessuna differenza (SMD =0,08 [95% CI, =-0,23-0,08]) (evidenza moderata) QoL: 1 studio con 295 partecipanti. Differenza a favore dei CSI: total score (mean difference =0,90 [95% CI, =1,18 -0,62]) dopo 2 settimane (evidenza moderata). 0 studi per assenze da scuola e lavoro e maggiori eventi avversi. Solo 2 studi hanno segnalato una maggiore percentuale di sanguinamento nasale con CSI (7-16% vs 4-0%)	I CSI sono superiori agli OAs nel miglioramento dei sintomi nasali e della QoL nei pazienti con AR (qualità delle evidenze moderata)
<b>Rivera Ramirez 2018</b> (C.B. agosto 2017)	Adolescenti e adulti con RA perenne (PAR). Valutare l'efficacia e gli eventi avversi del Fluticasone furoato (Fluticasone Furoate Nasal Spray - FFNS) vs placebo in doubleblinded randomized controlled trials (RCTs).	6 RCTs (2372 pazienti). riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo in rTNSS (SMD= -0,390; 95% CI -0,476 a -0,303, p <0,001) sia nel breve (meno di 6 settimane) che nel lungo periodo (52 settimane o più). Un miglioramento maggiore in iTNSS (-0,360, 95% IC= -0,484 -0,236, p <0,001), rTOSS (-0,163, 95% IC= -0,293 -0,033, p=0,014), iTOSS (-0,165, 95% IC= -0,295 a -0,035, p=0,013) e QoL (-0,322, 95% IC= -0,452 a -0,191, p <0,001) a breve termine. Tutte le dimensioni degli effetti erano superiori a -0,5, piccole secondo le linee guida di Cohen. L'incidenza della maggior parte degli <i>eventi avversi</i> con FFNS era simile al placebo, con l'eccezione di epistassi, più frequente con FFNS sia nel breve (FFNS 7%, placebo 4%, p=0,004) che nel lungo periodo (FFNS 25%, placebo 13%, p <0,001).	L'uso di CSI negli adulti e negli adolescenti con PAR è risultato, rispetto al placebo, statisticamente significativo ma non clinicamente rilevante nel migliorare i sintomi e la QoL
<b>Valenzuela 2019</b> (C.B. agosto 2017)	Pazienti adulti con rinite. Valutare se l'uso di CSI porta ad un aumento della pressione intraoculare (IOP) superiore a 20 mm Hg, glaucoma o formazione di cataratta subcapsulare posteriore	10 RCT (2226 pazienti) Il rischio relativo di IOP elevato in coloro che hanno ricevuto INCS è stato di 2,24 (95% IC= 0,68 - 7,34) rispetto al placebo. L'aumento assoluto di incidenza di IOP elevata nei pazienti che utilizzano CSI rispetto ai pazienti con placebo era=0,8% (IC 95%= 0% - 1,6%). Non ci sono stati casi di glaucoma sia con placebo che con CSI gruppi a 12 mesi. L'aumento assoluto di incidenza di sviluppo di una cataratta sottocapsulare posteriore era dello 0,02% (IC al 95%= 1 20,3% - 0,4%).	L'uso di INCS non è associato a un rischio significativo di elevazione della IOP o a sviluppo di cataratta sottocapsulare posteriore in pazienti con rinite allergica. La presenza di glaucoma, tuttavia, è il vero evento clinico avverso preoccupante. Sono stati segnalati zero casi di glaucoma a 12 mesi. Gli studi futuri dovrebbero valutare formalmente il glaucoma piuttosto che l'uso lop misure come surrogato
<b>Khattiyawittayakun 2019</b> (C.B. agosto 2017)	Pazienti con AR di ogni età. Valutare gli effetti della doppia dose di CSI per il trattamento di AR.	12 studi (4166 pazienti) di cui 5 studi pediatrici (1868 pazienti), 5 studi per adulti (1414 pazienti) e 2 studi con popolazioni miste (884 pazienti). I risultati della metanalisi nei pazienti pediatrici non hanno mostrato differenze tra i gruppi sul tSS (SMD=-0,16; IC 95%, =-0,40 - 0,07; 3 studi; 801 pazienti). Dati insufficienti per i sintomi oculari nei pazienti pediatrici. Non c'erano differenze tra gruppi per quanto riguarda gli <i>eventi avversi</i> .	Non è stata osservata nella popolazione pediatrica una maggiore efficacia della dose doppia di CSI rispetto a quella normalmente prescritta. Anche gli eventi avversi non differivano.

<i>In quali tipi di rinite persistente è indicato lo steroide nasale?</i>	<p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente non allergica  <b>I</b> il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo  <b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI  <b>O</b> consentono di ridurre il <i>Symptoms Score</i>, il <i>Medication Score</i>, le complicanze</p>
---	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>BSACI 2017</b>	Pazienti sia adulti che pediatrici con AR e NAR	<p><b>20   TRATTAMENTO DEL NAR</b>  <b>20,3   Corticosteroidi topici</b> I corticosteroidi topici hanno un effetto nei pazienti con rinite negativa per test cutaneo (livello 1b), probabilmente su quelli con infiammazione sottostante, poiché gli studi danno risultati variabili e il sollievo era limitato nei soggetti con bassi livelli di eosinofili nasali in un recente studio. <b>20.4  </b> Antistaminici nasali topici Azelastina e olopatadina (livello 1b) e una combinazione di aze-lastina con fluticasone (livello 3) hanno ridotto i sintomi nei pazienti con test cutaneo negativi alla prova in un anno. I decongestionanti e gli antistaminici orali sono inefficaci.  <b>26   RINITE NEI BAMBINI</b> La terapia della rinite nei bambini si basa sugli stessi principi degli adulti; tuttavia, dovrebbe tenere conto delle specifiche esigenze pediatriche, come l'accettabilità, la praticità sia per i bambini che i genitori e la preoccupazione per i potenziali effetti collaterali</p>	<p><b>26.</b>  1b (Livello di prova 1: prove ottenute da più studi clinici controllati o revisioni sistematiche di RCT. Forza delle raccomandazioni B: Si nutrono dubbi sul fatto che l'intervento debba essere raccomandato,, ma si ritiene che debba essere attentamente considerato)</p>

<i>È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?</i>	<p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente non allergica  <b>I</b> il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo  <b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI  <b>O</b> consentono di ridurre il <i>Symptoms Score</i>, il <i>Medication Score</i>, le complicanze</p>
---	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2014</b>	Pazienti sia adulti che pediatrici con AR. I bambini di età inferiore ai 2 anni sono stati esclusi	<b>10. Terapia di associazione I medici possono</b> offrire una terapia farmacologica combinata in pazienti con AR che hanno una risposta inadeguata alla monoterapia farmacologica. <b>QoE High (Opzione)</b>	<b>10.</b> RCT con limitazioni minori e studi osservazionali, con equilibrio di benefici e danni. Esistono prove evidenti a sostegno dell'uso di alcune combinazioni e dell'inefficacia di altre combinazioni. Rischi, danni, costi: aumento dei costi, uso eccessivo di farmaci, interazioni farmacologiche
<b>ARIA 2016</b>	Adulti e bambini. Setting: cure primarie	<b>Raccomandazione 1A. nei pazienti con SAR</b> , suggeriamo o una combinazione di un corticosteroide intranasale con un antistaminico H1 orale o un corticosteroide intranasale da solo ( <b>raccomandazione condizionale   bassa qualità delle evidenze</b> ). <b>Raccomandazione 1B nei pazienti con PAR</b> , suggeriamo un corticosteroide intranasale da solo piuttosto che una combinazione di un corticosteroide intranasale con un antistaminico H1 per via orale (raccomandazione condizionale   qualità delle evidenze molto bassa). <b>Raccomandazione 2A: nei pazienti con SAR</b> suggeriamo una combinazione di un INCS con un INAH o un INCS da solo ( <b>raccomandazione condizionale   moderata qualità delle evidenze</b> ). <b>Raccomandazione 2B: nei pazienti con PAR</b> , suggeriamo una combinazione di un INCS con un INAH o un INCS da solo ( <b>raccomandazione condizionale   qualità delle evidenze molto bassa</b> ).	<b>1A.</b> 5 RCT per sintomi nasali e 2 RCT per sintomi oculari. L'ulteriore riduzione dei sintomi nasali e oculari con la terapia combinata è piccola. <b>1B.</b> 1 RCT di bassa qualità. Differenze non statisticamente significative. <b>2A.</b> 5 RCT. Ci sono piccoli vantaggi aggiuntivi dalla terapia combinata. Negli studi che hanno usato la terapia combinata, uno ha dimostrato beneficio (Hampel 2010) e l'altro no (Carr 2012). <b>2B.</b> 1 RCT solo su sintomi nasali e di bassa qualità. (Lo studio ha utilizzato un farmaco combinato in un contenitore mentre INCS e INAH potrebbero anche essere stati usati come spray separati)

<p><b>American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) - the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) 2017</b> (C.B. 2016)</p>	<p>Rinite allergica - Pazienti di età pari o superiore ai 12 anni.</p>	<p><b>Raccomandazione 1: per il trattamento iniziale della rinite allergica stagionale in persone di età pari o superiore a 12 anni</b>, prescrivere di routine la monoterapia con un corticosteroide intranasale piuttosto che con un corticosteroide intranasale in combinazione con un antistaminico orale. <b>(QoE moderato / basso. Raccomandazione forte)</b></p> <p><b>Raccomandazione 2: per il trattamento iniziale della rinite allergica stagionale in persone di età pari o superiore a 15 anni</b>, raccomandare un corticosteroide intranasale rispetto ad un antagonista del recettore dei leucotrieni <b>(QoE alta Raccomandazione forte)</b></p> <p><b>Raccomandazione 3: per il trattamento della rinite allergica stagionale da moderata a grave in persone di età pari o superiore a 12 anni</b>, il medico può raccomandare l'associazione di un corticosteroide intranasale e un antistaminico intranasale per il trattamento iniziale. <b>(Raccomandazione debole. QoE moderata)</b></p>	<p><b>1.</b> 5 RCT di moderata/bassa qualità metodologica <b>2.</b> 4/5 RCT di buona qualità metodologica, hanno dimostrato maggiore efficacia del CSI. Solo in un sottogruppo di pazienti con asma, in 1 studio, maggiore efficacia del MLK. <b>3.</b> 5 RCT di buona qualità metodologica che, a fronte della significatività statistica, non ha rilevanza clinica</p>
<p><b>BSACI 2017</b></p>	<p>Pazienti sia adulti che pediatrici con AR.</p>	<p><b>11.4. Antistaminico Orale</b> Aggiunto agli steroidi intranasali per rinite persistente moderata/severa non controllata da soli corticosteroidi intranasali topici, in particolare quando sono presenti sintomi oculari. Quest'associazione è meno efficace rispetto a quella con antistaminico intranasale. <b>11.3.1</b> Gli antistaminici di prima generazione possono dare sedazione e compromissione cognitiva. Il loro uso non è raccomandato. <b>OAH di seconda generazione</b> Anche cetirizina, desloratadina, difenidramina, fexofenadina, loratadina sono probabilmente associate ad aritmie cardiache <b>13   TERAPIA COMBINATA.   13.2 INS in associazione con antistaminico H1 topico.</b> Attualmente disponibile come spray combinato contenente azelastina e fluticasone propionato (FP), porta a un miglioramento dei sintomi maggiore rispetto all'utilizzo di entrambi gli agenti da soli nella SAR <b>(Grado A).</b> <b>13.4 Indicazione</b> La combinazione di AH topico con INS deve essere utilizzata nei pazienti in cui i sintomi non sono controllati con AH o INS in monoterapia o con una combinazione di AH orale più INS.</p> <p><b>14   GRAVE OSTRUZIONE NASALE   14.2 Decongestanti intranasali</b> Le formulazioni topiche consentono di alleviare la congestione nasale attraverso la vasocostrizione in pochi minuti, più velocemente e con un impatto maggiore degli steroidi intranasali <b>14.4  </b> Indicazione: Disfunzione della tromba di Eustachio durante il volo <b>(livello di evidenza D).</b> • Aumentare la pervietà nasale prima di eseguire il douching <b>(Grado D)</b> o <b>somministrazione di steroidi nasali (max 10 giorni).</b></p> <p><b>14.6   ANTI-LEUCOTRIENI</b> hanno un profilo terapeutico simile agli antistaminici, con un'efficacia paragonabile alla loratadina nella rinite allergica stagionale, ma sono meno efficaci dei corticosteroidi nasali topici. La risposta è meno consistente di quella osservata con gli antistaminici. La riduzione media dei sintomi giornalieri della rinite è del 5% rispetto al placebo. La combinazione di anti-leukotriene e antistaminico non ha alcun vantaggio rispetto ai due farmaci usati da solo e non è più efficace del solo corticosteroide topico. Gli anti-leucotrieni possono avere indicazione nei pazienti asmatici con rinite allergica stagionale.</p> <p><b>14.7   Eventi avversi</b> Di solito sono ben tollerati; mal di testa occasionale, sintomi gastrointestinali o eruzioni cutanee. Le manifestazioni neuropsichiatriche sono state segnalate nei bambini, specialmente negli adolescenti. Esiste un possibile nesso causale tra l'uso di LTRA e la poliangioite eosinofila.</p> <p><b>14.8   Indicazioni</b> Montelukast è autorizzato nel Regno Unito per le persone con SAR che hanno anche asma concomitante (patente del Regno Unito per età &gt;6 mesi, patente Zafirlukast nel Regno Unito &gt;12 anni).</p> <p><b>15   ANTICALCOLINERGICO TOPICO 15.1   Ipratropio bromuro 15.3  </b> Usato tre volte al giorno diminuisce la rinorrea (in particolare se neurogenico piuttosto che di origine infiammatoria) ma non ha alcun effetto su altri sintomi nasali. L'uso regolare può essere efficace come un "componente aggiuntivo" per la rinite allergica quando la rinorrea acquosa persiste nonostante gli steroidi topici e gli antistaminici. Terapia nei pazienti con rinorrea acquosa nonostante l'utilizzo di INS o INS più antistaminico.</p> <p><b>26   RINITE NEI BAMBINI</b> La terapia della rinite nei bambini si basa sugli stessi principi degli adulti; tuttavia, dovrebbe tenere conto delle specifiche esigenze pediatriche, come l'accettabilità, la praticità sia per i bambini che i genitori e la preoccupazione per i potenziali effetti collaterali</p>	<p><b>13.2</b> RCT, ma non specifica la forza della raccomandazione. <b>14.</b> Opinione di esperti <b>14.6.</b> Nessun grading <b>15.</b> Sperimentazioni cliniche anni '90 20. La qualità dell'evidenza dagli studi clinici è ridotta dalla selezione inadeguata del paziente, che è spesso basata esclusivamente su test cutanei negativi, senza la chiarificazione dei fenotipi NAR. (1960-2010) <b>26.</b> nessun grading</p>

<p><b>The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR:AR) 2018</b> (C.B. 2016)</p>	<p>Non specificato</p>	<p><b>Corticosteroidi intranasali: benefici-Valutazione del dolore:</b> i benefici dell'utilizzo di INCS superano i rischi se usati per trattare la rinite allergica stagionale (SAR) e la rinite allergica perenne (PAR). L'efficacia comprovata di INCS, così come la loro superiorità rispetto ad altri agenti, li rendono la terapia di prima linea nel trattamento dell'AR. <b>(Raccomandazione forte). Opzione per uso topico IND a breve termine per decongestione nasale.</b> L'uso cronico comporta il rischio di RM <b>(opzione B)</b>. Lo spray nasale <b>IPB (anticolinergico intranasale)</b> può essere considerato come coadiuvante per l'INCS in pazienti PAR con rinorea incontrollata. <b>(Opzione B) Combinazione: INCS e antistaminico intranasale Raccomandazione forte per la terapia di associazione</b> quando la monoterapia non riesce a controllare i sintomi di AR. <b>(Raccomandazione forte)</b>  <b>La monoterapia LTRA</b> può essere un'alternativa utile nei pazienti rari con controindicazioni sia per l'INCS che per gli antistaminici orali, ma ciò limita le raccomandazioni o le opzioni per questi agenti in generale. Nei pazienti con AR concomitante e asma, LTRA può contribuire alla gestione dei sintomi di entrambe le malattie respiratorie</p>	<p><b>Intervento.</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1b: 43 studi; Livello 2b: 1 studio).  <b>Corticosteroidi intranasali:</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1a: 15 studi; Livello 1b: 33 studi; Livello 2a: 3 studi; Livello 2b: 1 studio; Livello 5: 1 studio). <b>Topic IND</b> Aggregate Grade of Evidence: B (Livello 1b: 3 studi; Livello 2b: 1 studio). <b>Anticolinergico intranasale (IPB)</b> Grado di evidenza aggregato: B (Livello 1b: 9 studi, Livello 2b: 5 studi).  <b>Combinazione: INCS e antistaminico intranasale</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1b: 9 studi; Livello 2b: 1 studio Livello 2c: 2 studi).  <b>Monoterapia LTRA</b></p>
--	------------------------	--	---

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<p><b>Seresirikachorn 2018 (C.B. ottobre 2017, ultimo studio incluso Berger 2016)</b></p>	<p>Pazienti con RA. Confronto Antistaminico (intranasale e orale nell'analisi per sottogruppi)+CSI vs. CSI.</p>	<p><b>16 studi (4026 pazienti).</b> Rispetto ai CSI, l'associazione AH-CSI ha determinato una riduzione del <b>symptom score nasale totale</b> (SMD=-0,13; IC 95%=-0,19 - -0,06; p &lt;0,001; <b>10 studi, 3348 pazienti</b>) e del <b>symptom score oculare totale</b> (SMD=-0,12, IC 95%=-0,20 =) -0,04; p=0,003; 6 studi, 2378 pazienti). L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato alcun beneficio con l'<b>associazione AH orale -CSI</b>, mentre invece è stata rilevata una maggiore efficacia dell'<b>associazione AH-CSI intranasale</b> (SMD=-0,18; 95% CI=-0,27 - -0,09; p &lt;0,001). Non ci sono state differenze significative riguardo alla QoL (SMD=-0,07; IC 95%=-0,16 - 0,02; p=0,12; 6 studi, 1981 pazienti), al flusso inspiratorio nasale (MD=-0,03 L / min; 95% CI=-0,57 - 0,50; p=0,91; 1 studio, 54 pazienti) o agli eventi avversi.</p>	<p><b>L'associazione AH-CSI intranasale</b> ha una maggiore efficacia rispetto ai CSI con miglioramento dei sintomi nasali e oculari della AR.  <b>L'associazione AH orale-CSI</b> non è raccomandata.</p>

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<p><b>Nelson 2018</b></p>	<p>RCT singolo cieco</p>	<p>45 bambini con RA, età media=11.3±1.7 anni. Tutti i pazienti avevano un total nasal score symptom (TNSS) &gt;8 (AR da moderata a severa) e un SPT positivo a Dermat. pteronyssinus (Dp).</p>	<p>Confronto tra 3 gruppi: FLU/AZE (n=15), FLU (n=13) and AZE (n=15)</p>	<p>Verificare l'efficacia di Fluticasone propionato / Azelastine cloridrato (FLU / AZE) intranasale nella RA</p>	<p>Riduzione del pomfo dello SPT</p>	<p>4 settimane</p>	<p>La riduzione media del TNSS era maggiore nel gruppo FLU/AZE (58,2%) rispetto ai gruppi FLU (48,2%) e AZE (44,4%) (p=0,02). Non ci sono state differenze tra i gruppi sulla riduzione del pomfo dello SPT per Dp, FLU / AZE (36,4%), FLU (21,7%) e AZE (31,6%), (p=0,09).</p>
<p><b>Sher 2017</b></p>	<p>RCT in aperto</p>	<p>405 bambini 6-11 anni con RA. La randomizzazione in un rapporto 3:1 (MP-AzeFlu [n=304] - FP [n=101]).</p>	<p>Confronto FLU/AZE (n=15) vs FLU (n=13). La gravità del sintomo è stata valutata su una scala a 4 punti da 0 a 3 (0=nessuna, 1=ieve, 2=moderata, 3=grave).</p>	<p>Valutare l'efficacia di MP-AzeFlu rispetto a CSI (FP), somministrato 1 spruzzo per narice due volte al giorno.</p>		<p>3 mesi</p>	<p>Durante l'intero periodo di studio, i pazienti trattati con MP-AzeFlu hanno riportato una riduzione di -0,68 pt nel TNSS, significativamente maggior beneficio rispetto a FP (riduzione di -0,54 pt; Diff: -0,14; IC 95%: -0,28 - -0,01; p=0,04).</p>

<i>È indicato associare ai corticosteroidi inalatori altri farmaci?</i>	<p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinite persistente non allergica  <b>I</b> il trattamento topico con CSI ed altri farmaci (es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)  <b>C</b> rispetto al trattamento topico con i soli CSI  <b>O</b> è più efficace nel ridurre il Symptoms Score, il Medication Score, le complicanze</p>
---	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
BSACI 2017	Pazienti sia adulti che pediatrici con AR.	<p><b>20   TRATTAMENTO DEL NAR 20.1</b>  <b>20.4</b>   Antistaminici nasali topici Azelastina e olopatadina (livello 1b) e una combinazione di azelastina con fluticasone (livello 3) hanno ridotto i sintomi nei pazienti con test cutaneo negativi alla prova in un anno. I decongestionanti e gli antistaminici orali sono inefficaci. <b>26   RINITE NEI BAMBINI</b> La terapia della rinite nei bambini si basa sugli stessi principi degli adulti; tuttavia, dovrebbe tenere conto delle specifiche esigenze pediatriche, come l'accettabilità, la praticità sia per i bambini che i genitori e la preoccupazione per i potenziali effetti collaterali</p>	<b>26.</b> Grading non dettagliato

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Khattiyawittayakun 2018 (C.B. ottobre 2017)</b>	Pazienti affetti da rinite cronica. Valutare gli effetti dell'associazione CSI+decongestionanti nasali (CSI-D) in confronto ai soli CSI per il trattamento dei sintomi della rinite cronica. In aggiunta, valutare il rischio di rinite medicamentosa dopo aver usato CSI-D per più di 1 settimana.	<b>6 studi (1071 pazienti)</b> Non ci sono state differenze tra CSI-D e CSI sul total score dei sintomi nasali (differenza media standardizzata [SMD] =0,85; IC 95% =-2,09 - 0,40; p=0,18), punteggi di congestione nasale (SMD=0,13; 95% CI, =0,46 - 0,20; p=0,43) e score su Qualità della vita (SMD=0,12; IC 95% =0,66 - 0,42; p=0,66). A una settimana, non c'erano differenze su prove oggettive di pervietà nasale (rinometria acustica: SMD=0,04; IC 95% =0,68 - 0,76, p=0,91); e picco di flusso inspiratorio nasale: (SMD=0,08; IC 95% =0,16 - 0,32; p=0,52). Gli eventi avversi non differivano tra CSI-D e CSI (RR=1,09, IC 95% =0,73-1,62).	Le meta-analisi non hanno mostrato benefici dall'aggiunta di decongestionanti nasali ai CSI. Eventi avversi di CSI-D comparabili con quelli dei soli CSI

## RINOSINUSITE

<b>È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite acuta?</b>	<b>P1</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite acuta (RSA) Il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo <b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI <b>O</b> consentono di ridurre il Symptoms Score?
--	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>Orlandi et al. 2017 International Forum of Allergy-Rhinology (RS acute e croniche. C.B. luglio 2014)</b>	Ogni età (una sezione dedicata all'età pediatrica)	Nessuna raccomandazione autonoma per le RSA, solo la citazione delle LG EPOS "l'EPOS 2012 indica un ruolo per i CSI nella gestione delle RSA pediatriche".	No grading

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Zalmanovici Trestioreanu 2013</b>	4 studi su 1943 partecipanti setting specialistico o cure primarie. Diagnosi clinica+rx o endoscopia Interventi: INCS rispetto al placebo o nessun intervento per 15 o 21 giorni.	Miglioramento dei sintomi rispetto a quelli trattati con placebo (73% contro il 66,4%, rischio medio (RR)=1,11; 95% CI=1.04 - 1.18). Dosi più elevate di INCS hanno avuto un maggiore effetto sul miglioramento dei sintomi o sul sollievo generale: Mometasone furoato 400 µg rispetto a 200 µg (RR=1,10, IC 95%=1,02-1,18 rispetto a RR=1,04, IC 95%= 0,98 - 1,11). NNT 11	Risultati statisticamente significativi ma clinicamente poco rilevanti

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Rahamati 2013</b>	RCT singolo cieco	100 bambini di età compresa tra 2 e 14 anni, con diagnosi clinica di RSA	2 gruppi di trattamento: amoxicillina con fluticasone spray nasale due volte al giorno (intervento) e solo amoxicillina (confronto).	Valutare la differenza nello score dei sintomi tra i due gruppi	===	14 giorni	Miglioramento significativo nel gruppo intervento rispetto a quello di confronto. 21 bambini (42%) nel gruppo di intervento sono stati completamente guariti e 2 (4%) nel gruppo di controllo hanno avuto un recupero completo (p <0,001). Il punteggio di severità dei sintomi era 22.98±2.95 prima del trattamento e 13.26±3.20 dopo il trattamento (p <0.001). Manca la tabella sulle condizioni cliniche pre-intervento, inoltre non è menzionata la cecità dei pazienti e del personale.
<b>Tugrul 2014</b>	RCT in aperto	105 pazienti pediatrici (5-18 anni), con diagnosi sia clinica che strumentale di RSA	Il primo gruppo è stato trattato con terapia standard (antibioterapia+decongestionante nasale), il secondo gruppo è stato trattato con la combinazione di soluzione salina nasale a basso volume e fluticasone propionato.	Studiare l'effetto dell'associazione di irrigazione salina nasale a bassa pressione e fluticasone propionato per il trattamento della Rinosinusite acuta pediatrica.	==	Primo gruppo: 2 settimane Secondo gruppo: 3 settimane	Differenza significativa nello score dei sintomi clinici tra i 2 gruppi dopo 7gg, mentre non c'è nessuna differenza significativa al 14° e al 21°gg; il miglioramento significativo avviene solo per alcuni sintomi e non è quantificato.



<i>È indicato lo steroide nasale nella rinosinusite cronica?</i>	<p><b>P2</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica  <b>I</b> il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo  <b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI  <b>O</b> consentono di ridurre il Symptoms Score?</p>
--	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>Orlandi et al. 2017 International Forum of Allergy-Rhinology (RS acute e croniche. C.B. luglio 2014)</b>	Ogni età (una sezione dedicata all'età pediatrica)	<p><b>VII.E.2.a. Gestione CRSsP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (spray).</b>  I risultati delle RS e degli RCT, relativi agli effetti dei CSI con somministrazione sinusale diretta sui symptom scores, sono contrastati. Alcuni sono rilevanti e statisticamente significativi (RR= 0.63; 95% CI= 0.16 - 1.09; p= 0.009), altri non confermano questi dati (RR= 0.75; 95% CI= 0.50 -1.10; p=0.14).  Effetti collaterali più comuni sono epistassi e mal di testa.  I CSI possono pertanto essere raccomandati (più propriamente, considerati un'opzione) nei casi più complessi di RSC o in seguito al fallimento del trattamento con altri tipi di spray.</p> <p><b>VII.E.2.b. Gestione CRSsP con corticosteroidi topici: somministrazione non standard.</b>  La somministrazione dei CSI con irrigazioni comporta un significativo miglioramento della QoL, dei punteggi dei sintomi soggettivi e dell'aspetto endoscopico nei pazienti postoperatori (punteggi SNOT-20=2,3±1,1 vs 1,2±0,9, scores dei sintomi=2,5±1,1 vs 1,4±1,0), scores dell'endoscopia di Lund-Kennedy= 4,3±2,0 vs 1,9±1,6)..  Le metodiche raccomandate sono MAD (Mucosal Atomization Device) e MAST. Si raccomanda di non usare i cateteri endosinusal YAMIK perché non comportano nessun beneficio.  Gli effetti collaterali più frequenti sono epistassi, irritazione nasale; questa modalità di somministrazione comporta un costo maggiore rispetto agli spray.  Le irrigazioni nasali di corticosteroidi sono un'opzione nella RSC con polipi. Possono essere più utili nei pazienti postoperatori.</p> <p><b>VIII.E.2.a. Gestione di CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps CRSwNP) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (gocce e spray).</b>  I corticosteroidi topici nasali (spray o gocce) comportano un miglioramento del symptom score, dei quadri endoscopici, delle dimensioni dei polipi e della QoL, nonché dei test oggettivi sull'olfatto e sulle recidive delle patologie delle vie aeree e dei polipi.  La maggior parte degli studi è su pazienti che hanno subito un intervento chirurgico sinusale immediatamente prima della somministrazione del corticosteroide o in passato.  1. Intervento chirurgico, confronto tra pazienti sottoposti ad intervento chirurgico sinusale precedente rispetto a quelli senza chirurgia sinusale. Un precedente intervento chirurgico comporta un beneficio.  2. Metodo di somministrazione topica: è dimostrato che gli aerosol nasali e l'inalatore di polvere secca sono più efficaci dello spray nasale nel controllo dei sintomi, ma non migliorano con la riduzione delle dimensioni dei polipi o delle vie respiratorie nasali. Sia gli spray che le gocce sono significativamente efficaci.  3. Tipo di corticosteroide. I corticosteroidi moderni (mometasone, fluticasone e ciclesonide) non hanno dimostrato di essere più efficaci rispetto a quelli precedenti (budesonide, beclometasone, betametasona, triamcinolone e desametasona) sullo score finale dei sintomi o sulla riduzione della dimensione dei polipi.  Nessun evento avverso grave è riportato in nessuno degli studi, quelli registrati sono epistassi, irritazione nasale, mal di testa.  I CSI sono quindi raccomandati nella CRSwNP prima o dopo l'intervento chirurgico sinusale</p> <p><b>VIII.E.2.b. Gestione di CRSwNP con corticosteroidi topici: erogazione non standard (irrigazione e nebulizzatori).</b>  Nel complesso, dalle attuali evidenze, non è possibile confermare statisticamente una efficacia terapeutica in quanto c'è un solo studio di livello 1B con dati non sufficienti. Al momento il loro uso è off-label.  La somministrazione non standardizzata di corticosteroidi topici è quindi solo un'opzione nella CRSwNP, principalmente dopo chirurgia sinusale.</p>	<p><b>VII.E.2.a. Gestione CRSsP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (spray).</b> Grado di evidenza aggregato: A. Livello 1a: 2 studi, Livello 1b: 2 studi).</p> <p><b>VII.E.2.b. Gestione CRSsP con corticosteroidi topici: somministrazione non standard.</b> Grado di evidenza aggregato: Irrigazioni - C (Livello 4: 3studi), MAD - N/A (livello 1b: 1 studio), tubi MAST- B (livello 1b: 1 studio, livello 4: 1 studio), YAMIK - N/A (Studio di livello 1b: 1</p> <p><b>VIII.E.2.a. Gestione di CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps CRSwNP) con corticosteroidi topici: somministrazione standard (gocce e spray).</b> Grado di evidenza aggregato: A (Livello 1b: 36 studi, livello 2b: 4 studi).</p> <p><b>VIII.E.2.b. Gestione di CRSwNP con corticosteroidi topici: erogazione non standard (irrigazione e nebulizzatori).</b> Grado di evidenza aggregato: B (Livello 1b: 1 studio, livello 4: 5 studi).</p>

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Chong<sup>a</sup> 2016 (C.B. agosto 2015, ultimo studio incluso Berger 2016)</b>	<p>18 RCT con un totale di 2738 partecipanti. 14 studi hanno avuto pazienti con polipi nasali e 4 studi hanno avuto pazienti senza polipi nasali. Solo uno studio è stato condotto nei bambini.</p> <p>Scopo della RS è di Valutare gli effetti dei corticosteroidi intranasali nei pazienti con Rinosinusite cronica.</p>	<p><u>Outcome primari</u></p> <p><u>HRQL (disease-specific Health-Related Quality of Life)</u>, utilizzando le misure d'esito della Rhinosinusitis Outcome Measures-31 (RSOM-31). Non hanno riportato alcuna differenza significativa (dati numerici non disponibili) (prove di qualità molto bassa).</p> <p><u>Gravità della malattia.</u> È stata misurata utilizzando il sondaggio di sinusite cronica in uno studio (134 partecipanti senza polipi), che non ha trovato alcuna differenza importante (differenza media – MD=2,84, 95% IC=5,02 - 10,70; scala da 0 a 100). Un altro studio (rinosinusite cronica con polipi nasali) ha riportato una maggiore possibilità di miglioramento nel gruppo dei CSI (RR=2,78, 95% IC=1,76-4,40, 109 partecipanti). La qualità delle prove era bassa.</p>	<p>La maggior parte delle prove disponibili provenivano da studi su pazienti con rinosinusite cronica con polipi nasali. Ci sono poche informazioni sulla qualità della vita (prove di scarsa qualità). Per la gravità della malattia, sembra esserci un miglioramento <u>per tutti i sintomi</u> (evidenza di bassa qualità), un beneficio moderato per il <u>blocco nasale</u> e un piccolo beneficio per la <u>rinorrea</u> (evidenza di qualità moderata). Il rischio di <u>epistassi</u> è aumentato (evidenza di alta qualità), ma questi dati includevano tutti i livelli di gravità; piccole strisce di sangue potrebbero non essere una preoccupazione importante per i pazienti. Non è chiaro <u>se esista una differenza nel rischio di irritazione locale</u> (evidenza di bassa qualità).</p>

## IPERTROFIA ADENOIDEA

<b>Il trattamento topico con CSI è indicato nell'ipertrofia adenoidea?</b>	<p><b>P</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da ipertrofia adenoidea</p> <p><b>I</b> il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo</p> <p><b>C</b> rispetto a terapie topiche o sistemiche senza CSI</p> <p><b>O</b> consente di ridurre il grado dell'ipertrofia, le complicanze, gli interventi di adenoidectomia?</p>
--	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
<b>Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update) 2016</b>	Bambini 2mesi-12 anni	<p><b>STATEMENT 8a. STEROIDI:</b> i medici dovrebbero raccomandare di non utilizzare steroidi per via intranasale o steroidi sistemici per il trattamento di OME</p> <p><b>Eccezioni:</b> pazienti in cui uno qualsiasi di questi farmaci è indicato per la gestione primaria di una condizione coesistente con OME</p> <p><i>Oral and Topical Steroids</i> Potrebbe esserci un beneficio a breve termine degli steroidi intranasali topici nei bambini con ipertrofia adenoidea, sebbene l'entità dell'effetto sia piccola e il dosaggio in uno studio sia stato superiore a quello raccomandato</p>	<p>Raccomandazione negativa forte, basata sulla revisione sistematica di RCT Preponderanza del danno sul beneficio.</p> <p>2 RCT #141 Barghava 2014 #142 Chengel 2006</p>

Revisione Sistematica	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Chadha 2009</b>	493 bambini, 3-15 anni, con ipertrofia adenoidea e sintomi di ostruzione nasale (471 raccolti in 6 RCT- 22 raccolti in uno studio di coorte) Confrontare l'efficacia dei CSI rispetto a placebo o soluzione salina nel ridurre i sintomi dell'ostruzione nasale /clinical synton scoring) e le dimensioni delle adenoidi valutate attraverso la fibroscopia	6 degli studi, utilizzando CSI diversi (mometasone, beclometasone,flunisolide), dimostrano sia l'efficacia nella riduzione dei sintomi e nella riduzione delle dimensioni, che la sicurezza. Il piccolo studio di coorte con 22 bambini dimostra che sia necessario mantenere un trattamento di mantenimento a bassa dosi per evitare la ricorrenza dei sintomi	Gli steroidi nasali possono migliorare significativamente i sintomi di ostruzione nasale nei bambini con ipertrofia adenoidea. Il miglioramento è dovuto alla riduzione delle dimensioni delle adenoidi. Il trattamento è sicuro e vengono segnalati pochi eventi avversi.
<b>Zhang 2010</b>	394 bambini (6 RCT) con ipertrofia adenoidea moderata o severa Confrontare l'efficacia dei CSI rispetto a placebo o soluzione salina nel ridurre i sintomi dell'ostruzione nasale /clinical synton scoring) e le dimensioni delle adenoidi valutate attraverso la fibroscopia	Cinque dei sei studi hanno dimostrato un'efficacia significativa dei corticosteroidi intranasali nel migliorare i sintomi dell'ostruzione nasale e nel ridurre le dimensioni delle adenoidi	Le prove attuali suggeriscono che i corticosteroidi intranasali possono significativamente migliorare i sintomi dell'ostruzione nasale nei bambini con ipertrofia adenoidea da moderata a severa, e questo miglioramento può essere associato a una riduzione delle dimensioni dell'adenoidi. L'efficacia a lungo termine rimane da definire.

<b>Kuhle 2011</b>	87 bambini di età compresa tra 1 e 16 anni con OSA diagnosticata con polisonnografia Valutare l'efficacia di farmaci antinfiammatori (CSI, antileucotrieni, chetotifene e cromoni) rispetto a placebo o a altri trattamenti nel ridurre l'indice di apnea ipopnea (AHI), nel migliorare i sintomi clinici e nell'evitare l'intervento chirurgico per OSA	3 studi inclusi ma solo 2 con CSI Uno studio di sei settimane in parallelo (25 partecipanti, età media 3,8 anni, media AHI 10,8 / h) di fluticasone intranasale rispetto al placebo ha mostrato un effetto statisticamente significativo del farmaco sul miglioramento dell'AHI Il secondo studio ha confrontato budesonide intranasale con placebo in uno studio crossover di sei settimane (62 partecipanti, età media 8,2 anni, AHI 3,7 / h medio). Gli autori hanno riportato un vantaggio del farmaco rispetto al placebo nel ridurre l'AHI, ma i pazienti non sono stati analizzati come randomizzati	Evidenze molto limitate suggeriscono che gli steroidi nasali potrebbero ridurre i sintomi di OSA nei bambini. Tuttavia mancano evidenze sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine.
<b>Chohan 2015</b>	Bambini, 2-18a, con ipertrofia adenoidale, arruolati in 8 RCT. Valutare l'efficacia del mometasone spray nasale, rispetto al placebo, nel ridurre i sintomi nasali, ridurre l'indice di apnee, ridurre le dimensioni delle adenoidi, risolvere l'otite media essudativa, migliorare la qualità della vita	C'è stato un significativo miglioramento dei sintomi nasali (total nasal symptoms) 2.9 +- 1.3 versus 6.9 +-1.5, p=0.02. C'è stato un significativo miglioramento dell'indice di apnee ostruttiva, 0.6 +- 0.3 versus 1.4 +- 0.4, p=0.02. È stato registrato un riduzione significativa delle dimensioni delle adenoidi, 50.9 +- 8.8 versus 74.2 +- 12.6, p=0.001 Non è stato possibile sintetizzare i risultati sul miglioramento della qualità della vita, per i diversi modi di valutare questo dato	Il mometasone riduce i sintomi nasali e migliora la qualità della vita, ma questa significatività si riduce se vengono considerati solo gli studi condotti in cieco.

## CARATTERISTICHE E RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI NELLE RS SUI DIVERSI OUTCOMES (CRITICI E IMPORTANTI)

Outcome critico  
RIDUZIONE INDICE AHI

## KULHE 2011

Referenza e disegno dello studio	Popolazione	Intervento e follow up	Risultati	Commenti
<b>Brouillette 2001</b> Studio a gruppi paralleli, 6 settimane	25 partecipanti, età media 3,8 anni, AHI medio 10,8 /	1. fluticasone intranasale, 50 µg per narice due volte al giorno per la prima settimana, seguito da 50 µg una volta al giorno per le restanti cinque settimane  2. placebo	Effetto statisticamente significativo del farmaco sul miglioramento dell'AHI (-7.20 [-13.96, -0.44] P=0.04)	Lo studio, di buona qualità metodologica, è stato prematuramente interrotto dopo che erano stati arruolati 25 bambini (la metà del numero previsto). Gli autori hanno eseguito un'analisi <i>ad interim</i> (non pianificata) a causa del lento reclutamento e della scadenza dei finanziamenti. Sulla base dei risultati dell'analisi intermedia a favore dell'intervento, gli autori hanno deciso di interrompere lo studio. Questo studio non ha valutato né l'effetto del trattamento prolungato né gli effetti a lungo termine e i potenziali danni dell'intervento.
<b>Kheirandish-Gozal 2008</b> Studio cross over	80 (48+32) partecipanti, età media 8,2 anni, media AHI 3,7/h	1. budesonide intranasale, 32 µg per narice una volta al giorno con un periodo di washout di due settimane tra i due cicli di sei settimane  2 placebo	Efficacia del farmaco rispetto al placebo nel ridurre l'AHI (1.3/h versus 4.0/h)	I pazienti non sono stati analizzati in base alla loro randomizzazione, e sono presenti altri problemi fonti di potenziali bias quindi il risultato deve essere interpretato con cautela

## CHOHAN 2015

<b>Metanalisi</b> <b>Rehaman 2013, Bhargawa 2014 e Hassan 2014</b>  RCTs in cieco ed in aperto	Totale 145 trattati+142 controlli	1. mometasone intranasale per 8-12 settimane  2. placebo	Efficacia del farmaco rispetto al placebo nel ridurre l'AHI (0.6 ±0.3 versus 1.4 ±0.4, WMD=-0.95 [-1.74, -0.16], p=0.02).	Il mometasone ha migliorato significativamente i gradi di apnea ostruttiva del sonno sia in un RCT condotto in cieco che nei 2 in aperto. Il sottogruppo di RCT in cieco ha mostrato un miglioramento significativamente inferiore nei gradi di apnea ostruttiva del sonno rispetto al sottogruppo di RCT in aperto
---	-----------------------------------	--	---	---

Outcome importante RIDUZIONE OME				
CHOHAN 2015				
<b>Metanalisi</b> Bhargawa 2014 e Chendel 2006	Bambini età media =7 anni (range 2-18 anni),	1.MF 100/200 mcg/die per 6-8 settimane	40% versus 72%, RR =0.53 [0.41-0.69], p=0.001	La Metanalisi RE non conferma i risultati dei singoli studi
RCT	Totale: 64 trattati 61 controlli	2. placebo	Metanalisi <i>Random Effect</i> RR=0.33[0.05-2.41] p=0.28	

Outcome importante RIDUZIONE SINTOMI DI OSTRUZIONE NASALE				
CHADHA 2009 ZHANG 2010				
Referenza e disegno dello studio	Popolazione	Intervento e follow up	Risultati	Commenti
<b>Berlucchi 2007, Criscuoli 2003, Demain 1995, Demirhan 2010, Lepcha 2002</b>	Bambini da 0 a 12 anni con sintomi di ostruzione nasale e ipertrofia adenoidica moderato - grave, come dimostrato da endoscopia rinofaringea e/o esame indiretto (radiografia del collo laterale o visualizzazione dello specchio intraorale).	1. CSI intranasali: - mometasone furoato (50 mcg): 1 spruzzo in ciascuna narice una volta al giorno - flunisolide gocce per via intranasale (numero di goccia=0,5 x kg / bw) - bedometasone intranasale (50mcg / spray)	4 RCT Risultati a favore dell'efficacia, statisticamente significativi  1 RCT (Lepcha et al.) risultati non statisticamente significativi	Per valutare il grado di ostruzione nasale sono stati utilizzati diversi punteggi dei sintomi
RCTs		2. placebo		
CHOHAN 2015				
<b>Metanalisi:</b> Berlucchi 2007 Barghava 2014 Hassan2014 Rehman 2013 Ylmaz 2013	Totale: 188 trattati, 174 controlli	1. mometasone intranasale per 8-12 settimane	MD=-4.09 [-6.64; - 1.63] p<0.001	Il risultato risulta significativo negli studi che in cui il trattamento prevede una durata di 8-12 settimane. La significatività si riduce se vengono analizzati solo gli studi eseguiti in cieco
RCTs		2. placebo		

Studio	Disegno dello studio	Popolazione	Test	Outcome primario	Outcomes secondari	Follow-up	Risultati
<b>Bhat 2017</b>	RCT	103 pazienti, 51 sottoposti ad adenoidectomia e 52 a trattamento medico  Criteri di inclusione: - Adenoidi di grado 2 e 3. - Età tra 6-15 anni. - Pazienti che erano idonei e disponibili per entrambi i trattamenti - Casi immuno-competenti e non ricorrenti.	1. 100mcg di Fluticasone Furoate spray una volta al giorno in ogni narice mattina e sera per 12 settimane.  2. Adenoidectomia	a) Dimensioni e presenza delle adenoidi valutate da DNE (Diagnostic nasal endoscopy – Endoscopia nasale diagnostica). b) Miglioramento dei segni e dei sintomi (respirazione della bocca, russamento, ostruzione nasale - punteggio visivo analogico (VAS), raffreddore ricorrente, epistassi, linguaggio iponasale) c) malattia ricorrente e residua dopo il trattamento valutata dal DNE.	1) Miglioramento dell'udito: audiogramma tono puro (PTA) 2) Earache-VAS 3) Complicazioni del trattamento in uno qualsiasi dei gruppi 4) Necessità di farmaci rescue	6 mesi	Alla fine di 6 mesi, 49 pazienti (punteggio di punteggio negativo) di gruppo chirurgico e 48 (punteggio di punteggio negativo) di gruppo medico hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) nei sintomi e nella regressione delle dimensioni dell'adenoidi. Il gruppo di trattamento chirurgico ha mostrato un miglioramento maggiore rispetto al trattamento medico durante il periodo di follow-up di 24 settimane. ( $P=0.001$ )  Symptom score Tempo 0 Fluticasone 8.33±2.15 Surgical 8.53±2.21 6 mesi Fluticasone 2.63±3.74 Surgical 0.29±1.38 Riduzione dello score 0-6 mesi Fluticasone 5.69±3.94 Surgical 8.23±2.7  <u>Non c'è stata differenza statisticamente significativa tra i gruppi rispetto al raffreddore ricorrente, al naso che cola, all'epistassi e ai sintomi auricolari (<math>p &gt; 0.05</math>).</u>
<b>Chan 2015</b>	RCT in doppio cieco	62 Bambini di età =6 e 18 anni, con disturbi del sonno e con disturbi della respirazione nel sonno (SDB). Russare abituale (=3 notti a settimana) PSG=mild OSA (OAH of $\geq 1-5$ ) MF (n=31) o placebo (n=31). 12 bambini persi al follow up. 24 e 26 soggetti nel gruppo MF e nel gruppo placebo, rispettivamente, per l'analisi finale.	1. 50 mcg di Mometasone spray: 2 spruzzi per narice alla sera per i successivi 4 mesi.  2. Placebo	Modifica del OAH (obstructive apnea hypopnea index)	Variazioni delle dimensioni di tonsille e adenoidi Variazioni sintomi nasali.	4 mesi	L'OAH e l'indice di desaturazione dell'ossigeno (ODI) migliorati significativamente solo nel gruppo MF. L'OAH è diminuito da 2,7±0,2 a 1,7±0,3 nel gruppo MF, ma è aumentato da 2,5±0,2 a 2,9±0,6 nel gruppo placebo ( $p=0,039$ ). Le variazioni medie in ODI nel gruppo MF e nel gruppo placebo erano -0,6±0,5 e +0,7±0,4, rispettivamente ( $p=0,037$ ).
<b>Hong 2017</b>	RCT in doppio cieco (1° fase 2 settimane), poi in aperto	100 bambini, 6-8 anni, con IA diagnosticata con rx+ endoscopia, candidati all'adenoidectomia perché con un indice di OSAS > 2. Esclusi i pz con ipertrofia tonsillare. Setting ospedaliero	1. Budesonide nebulizzata 1 mg/2 ml endonasale 1 volta/die per 2 sett.+spray 128 ugr/die per 12 settimane  2. 2 ml soluz. salina 1 volta/die per 2 settimana	Riduzione dell'adenoidectomia	Riduzione dell'Indice di Ostruzione Nasale, del russamento, dell'indice di apnee, dell'OME	Controlli a 2, 14 e 26 settimane	<u>Trattati</u> 23/50 non responders 16/23 adenoidectomia 8/27 adenoidectomia tra i responders (riduzione ION $\geq 2$ gradi) Totale 24/50 adenoidectomia Riduzione significativa di ION, grado di secrezione nasale e grado di russamento, complessivamente, tra trattati e controlli ( $p < 0.001$ , $=0.001$ ) Riduzione significativa di ION, grado di secrezione nasale tra responders e non responders ( $p < 0.001$ , $p=0.007$ )  <u>Controlli</u> 33/50 adenoidectomia

Yang 2017	RCT in aperto	195 bambini con IA e OSAS (mild) diagnosticati radiologicamente e con Polisonnografia e con sintomi da almeno 1 anno. Setting ospedaliero. I pz avevano rifiutato il trattamento chirurgico	Gruppo A: Oral Montelukast - OM (4 mg per bambini <6 anni e 5 mg per bambini=6 anni), una volta a sera, Gruppo B: spray nasale di mometasone furoato una volta al mattino, uno spray per ciascuna cavità nasale (50 mg). Gruppo C: OM, e mometasone furoato	Confrontare l'efficacia clinica di CSI e OM, come terapia medica nelle OSAS		Trattamento e follow up: 12 settimane	Differenze pre- post- A/N (Adenoidi/nasofaringeo) ratio Gruppo A 0.73±0.08    0.52±0.03    p<0.05 Gruppo B 0.71±0.01    0.5±0.04    p<0.05 Gruppo C 0.75±0.02    0.5±0.04    p<0.05  AHI (/h TST) Gruppo A 7.25±1.52    1.3±0.68    p<0.01 Gruppo B 6.1±1.28    1.15±1.0    p<0.01 Gruppo C 6.9±1.52    1.61±1.3    p<0.01
Liu 2017	RCT in doppio cieco. 2 stadi	240 bambini con IA (valutazione endoscopica) e rinite allergica perenne, 5-12 anni, con sintomi da almeno 12 mesi, setting ospedaliero. Esclusi quelli con rinite allergica stagionale e ipertrofia tonsillare	<b>Fase 1</b> 1. n° 112 Mometasone (MF) 50 µg, 1 puff in ciascuna narice alla sera per 6 settimane 2. n° 109 Soluzione salina  <b>Wash.out</b> di 2 settimane i non responders  <b>Fase 2</b> per i non responders 1. MF+placebo (Pla) 2. MF+Oxymetazolina (Oxy) - (0,05%, 1 puff in ogni narice ogni sera) 3. Oxy +pla 4. Pla+pla <b>N.B.</b> Oxy o placebo non continuativi, ma 1 settimana on ed 1 settimana off per 8 settimane  Nessuna terapia <b>fino a 6 mesi</b>	Riduzione del punteggio dei sintomi di nasal congestion.  I responders sono definiti da una riduzione di ≥50% del punteggio dei sintomi e delle dimensioni delle adenoidi.	Dimensione delle adenoidi, volume nasale	Fino a 6 mesi per i 5 gruppi.	<b>Responders 44/112 (39%)</b>  <u>Alla fine della Fase 1, rapporto adenoidi/coane (A/C) da 88,2% al 35,1% con una diminuzione del 53,1% (P &lt;0,05). Persiste a 6 mesi, senza un significativo rebound</u>  <u>Non responders 69/112</u> <u>Alla fine della fase 2</u> <u>Solo gruppo MF+Oxy</u>  <u>Rapporto adenoidi/coane (A/C) da dall'87,2 al 61% (-26,2%) dopo 4 settimane di trattamento, poi al 27,3%. Sei mesi dopo il trattamento, il rapporto A / C era del 28% in assenza di rebound (P &lt;0,05)</u> <u>Congestione nasale, russamento e total score (da 16.5±1.5 a 12.2±1.8*)</u>
Solmaz 2019	RCT	Bambini di 6-12 anni, con ipertrofia adenoidea da almeno 12 mesi, non allergici, con indicazione all'adenoidectomia	Gruppo I (22 pazienti) spray intranasale di Mometasone furoato (40 mcg / die per narice) per 6 settimane  Gruppo II (20pazienti) solo gocce saline intranasale.	Riduzione delle adenoidi		6 settimane	<u>Endoscopic grade (mean±SD)</u> trattati=da 3.07±0.89 a 1.18±0.38 controlli=da 2.95±0.75 a 2.80±0.69

<b>Tuhanoğlu 2017</b>	RCT	120 bambini, 4-10 anni, setting ospedaliero, diagnosi di IA con RX+endoscopia, con grado 3-4, esclusi i pz con OSAS candidati all'intervento	4 gruppi: 1- MF (50 µg / puff) una volta al giorno 2- montelukast 4 o 5 mg (secondo l'età) 3- MF+ montelukast 4- placebo	Riduzione delle adenoidi		3 mesi di terapia	Riduzione di <u>21,76% gruppo 1</u> <u>22,51% gruppo 2</u> <u>21,79% gruppo 3</u> <u>12,46% gruppo di controllo</u>  P <0.05 per tutti i gruppi e tra gruppi trattamento e controllo
<b>Yldirim 2016</b>	Studio controllato non randomizzato	70 Bambini 1-12 anni sottoposti a intervento di adenoidectomia per IA.  6 persi al follow up 34 (MF) +31 (controlli) nell'analisi finale 3 controlli non aderenti	Gruppo I (35 pazienti) spray intranasale di Mometasone furoato (40 mcg / die per narice) per 6 mesi a partire dalla settimana 3 postoperatoria dopo la guarigione della ferita.  Gruppo II (35 pazienti) solo spray salino intranasale.	Riduzione del tessuto adenoideo valutato all'endoscopia	Sintomi di ostruzione nasale	12 mesi  Valutazioni - a 3 settimane prima dell'inizio del trattamento e - dopo 1 anno dall'intervento	Differenza significativa tra i due gruppi alla fine del trattamento ma nel gruppo salina la direzione dell'effetto a 12 mesi è verso il peggioramento  A 12 mesi, <b>Valutazione endoscopica grado ipertrofia adenoidea</b> MF / Controllo 1.20±0.41 / 2.20±0.88 p=0.001  <b>Score sintomi</b> Differenza statisticamente significativa ma non clinicamente rilevante (mediamente 0.24 vs 0.94 p=0.001)



## LARINGOTRACHEITE LARINGOSPASMO

<i>È indicato l'uso dello steroide inalatorio nella terapia del laringospasmo (croup)?</i>	<p><b>P</b> Nei pazienti in età pediatrica affetti da laringospasmo (croup)</p> <p><b>I</b> i CSI, in monoterapia o in aggiunta alla terapia per via orale e/o all'adrenalina per aerosol</p> <p><b>C</b> rispetto alla sola terapia orale e/o all'adrenalina per aerosol</p> <p><b>O</b> consentono di ridurre la durata delle crisi, le recidive, gli accessi al PS, gli eventuali ricoveri?</p>
--	--

Linea Guida	Pazienti	Raccomandazioni	Grading
Children's Mercy Hospitals (2016 Esclusa)	Pazienti di età 6 mesi-6 anni con diagnosi di croup. <i>Outpatients e Inpatients</i>	<b>Nessuna raccomandazione sui CSI</b>	

Revisione Sistemática	Popolazione e Scopo della RS	Risultati	Conclusioni
<b>Gates 2018</b> (chiusura bibliografia 3 aprile 2018)	<p>Include 43 RCTs per un totale di 4565 bambini.</p> <p>Pazienti di età 0-18 anni</p> <p>Glucocorticoidi studiati: beclometasone, betametasona, budesonide, desametasone, fluticasone e prednisolone.</p> <p>CSI: budesonide, fluticasone, beclometasone</p>	<p>98% degli studi ad alto rischio di bias o unclear.</p> <p><b>Budesonide vs placebo</b> Efficace nella riduzione della gravità dei sintomi a 2 ore, croup moderato-grave. SMD=- 1.01 (-1.71 - -0.3, p=0.005. "return hospital visit e readmission", la budesonide risultava più efficace del placebo: RR=0.42 (0.19 - 0.90) p=0.025. Non vi sono segnalazioni di effetti avversi.</p> <p><b>Budesonide vs desametasone per os</b> La budesonide ha portato ad un aumento significativo dello score del croup dopo sei ore (SMD 0.46, 95% CI=0.79 a 0.13; p=0.006; 4 RCT, 326 bambini Nessuna differenza significativa nel tasso di nuove visite o ricoveri in ospedale</p> <p><b>Budesonide e beclometasone vs adrenalina nebulizzata</b> Adrenalina significativamente più efficace nel ridurre lo score del croup rispetto al beclometasone (SMD=1,41, IC 95% da 0,62 a 2,19; P &lt;0,001; 1 RCT; 33 bambini) ed al desametasone (SMD=1,13, IC al 95% da 0,35 a 1,91; P=0,005; 1 RCT; 31 bambini). Non vi era invece alcuna differenza nella riduzione dello score tra budesonide ed adrenalina (SMD=0,26, IC 95%=da -0,22 a 0,75; P=0,29; 1 RCT; 66 bambini).</p> <p><b>Budesonide e desametasone vs desametasone</b> 3 RCT per un totale di 255 bambini, budesonide nebulizzata (2 mg in 4 ml, singola dose) vs desametasone per os (singola dose di 0,60 mg/kg). Nessuna differenza statisticamente significativa nella riduzione del croup score dopo 6 ore Il fluticasone (4 puff da 250 mcg, somministrati in 30 minuti) non è risultato efficace nella riduzione dello score di gravità (SMD= +0.45; SD= da -0.52 a +1.42; p=0.36) e della durata di permanenza in PS (MD =+ 4.8 ore [da -12.34 a+21.94]; p=0.58).</p>	<p>Tra i CSI, la budesonide nebulizzata è risultata efficace nella terapia del croup rispetto al placebo; tuttavia è risultata meno efficace rispetto ai CSO (desametasone). Non ci sono differenze significative rispetto all'adrenalina nebulizzata, ma le evidenze, di bassa qualità, sono costituite da un solo studio.</p> <p>Sia il fluticasone spray che il beclometasone non sono risultati efficaci, ma le evidenze sono costituite da un solo studio di qualità molto bassa e con bassissima numerosità campionaria (probabile errore di 2° tipo), per cui i risultati non possono essere considerati conclusivi.</p>

## GRADE. SINTESI DELLE EVIDENZE

**GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro.org](http://grade.pro.org).**

## WHEEZING

1. Per il loro profilo di efficacia e sicurezza in età prescolare, i CSI possono essere utilizzati nella prevenzione del wheezing, in caso di episodi frequenti (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
2. In età prescolare, i CSI rappresentano il farmaco di prima scelta sia per la prevenzione di wheezing persistente, che per la prevenzione delle forme intermittenti e di wheezing virale ricorrente (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).
3. In caso di episodi meno frequenti ma gravi, anche in mancanza di una diagnosi certa, deve essere tentato un trial di terapia di fondo con CSI (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva forte).
4. I bambini in terapia continuativa con CSI devono essere sempre monitorati ed il farmaco deve essere utilizzato al dosaggio efficace più basso possibile (Qualità delle evidenze molto bassa, parere di esperti. Raccomandazione positiva forte).

**Domanda:** [la terapia continuativa con CSI] rispetto a [nessun trattamento] per [prevenzione wheezing ricorrente in età prescolare]

**Setting:** ambulatoriale

**Bibliografia:**

N° degli studi	Certainty assessment						N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia continuativa con CSI]	[nessun trattamento]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Riesacerbazioni gravi wheezing intermittente (follow up: 12 settimane; valutato con: n° di nuovi episodi che necessitano di CSO)</b>												
6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			RR 0.86 (0.73 a 1.02)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Riesacerbazioni asma persistente (valutato con: N° di episodi che necessitano di CSO)</b>												
8	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione			RR 0.56 (0.46 a 0.70)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Riesacerbazioni in pazienti con fenotipo wheezing misto o poco chiaro</b>												
6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			RR 0.86 (0.73 a 1.02)	1 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi (valutato con: crescita staturale (cm))</b>												
6	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno			-	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

a. Non tutti gli studi hanno adeguata numerosità

b. Dati non sempre concordanti tra i diversi studi

**Domanda:** [la terapia con CSI] rispetto a [LTRA] in [età prescolare come farmaco di 1° scelta per la prevenzione wheezing ricorrente]

**Setting:** ambulatoriale

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia con CSI]	[LTRA]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Riesacerbazioni di wheezing intermittente (valutato con: N° di episodi di wheezing nel periodo di follow up che necessitano di CSO)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	37/96 (38.5%)	44/94 (46.8%)	<b>RR 0.82</b> (0.59 a 1.15)	<b>84 meno per 1.000</b> (da 192 meno a 70 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Riesacerbazioni wheezing persistente in età prescolare</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	forte associazione	23/105 (21.9%)	36/97 (37.1%)	<b>RR 0.59</b> (0.38 a 0.92)	<b>152 meno per 1.000</b> (da 230 meno a 30 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

## Explanations

a. 1 solo studio con bassa numerosità

b. rischio di bias

**Domanda:** [la terapia intermittente con CSI] rispetto a [nessun trattamento] per [prevenzione wheezing ricorrente in età prescolare]

**Setting:** ambulatoriale

**Bibliografia:**

N° degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[la terapia intermittente con CSI]	[nessun trattamento]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Esacerbazioni. (follow up: 16 settimane; valutato con: n° di episodi di wheezing che necessitano di CSO)</b>												
5	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione gradiente dose risposta			<b>RR 0.65</b> (0.51 a 0.81)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

**Domanda:** [terapia intermittente con CSI a medio ed alto dosaggio] rispetto a [terapia continuativa con CSI] per [prevenzione wheezing ricorrente in età prescolare]

**Setting:** ambulatoriale

**Bibliografia:**

N° degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[terapia intermittente con CSI a medio ed alto dosaggio]	[terapia continuativa con CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>N° di esacerbazioni (follow up: medio 12 settimane; valutato con: rescue medication use, n° di inalazioni/giorno)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	0/0	0/0	<b>RR 0.07</b> (-0.40 a 1.80)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 2 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Necessità di corticosteroidi orali (follow up: 12 mesi; valutato con: N° di CSO "course" assunti all'inizio di un episodio di wheezing su prescrizione medica)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	0/0	0/0	<b>RR 0.99</b> (0.80 a 1.22)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Ospedalizzazioni (follow up: 12 mesi; valutato con: n° di ricoveri per wheezing nel periodo di follow up)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	0/0	0/0	<b>RR 1.25</b> (0.34 a 4.56)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 5 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi: rallentamento della velocità di crescita (follow up: 12 mesi; valutato con: crescita staturale)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	0	0	-	<b>mean 0.26 cm maggiore</b> (0.17 inferiore a 0.69 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

- a. Consistenza non nota
- b. Imprecisione della stima
- c. studio ad alto rischio di bias

## [la terapia con CSI] rispetto a [LTRA] in [età prescolare come farmaco di 1° scelta per la prevenzione wheezing ricorrente]

Certainty assessment							Sintesi dei risultati					
							Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto Relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato		
N° dei partecipanti (studies) Follow-up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Overall certainty of evidence	Con [LTRA]	Con [la terapia con CSI]		Rischio con [LTRA]	Differenza tra rischi con [la terapia con CSI]	
Riesacerbazioni di wheezing intermittente (valutato con: N° di episodi di wheezing nel periodo di follow up che necessitano di CSO)												
32(1 RCT)	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	⊕○○○ MOLTO BASSA			<b>RR 0.82</b> (0.59 a 1.15)	0 per 1.000	<b>0 meno per 1.000</b> (0 meno a 0 meno)	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Explanations

a. 1 solo studio con bassa numerosità

## ASMA

12. I corticosteroidi per via inalatoria (CSI) non dovrebbero essere assunti in alternativa o in aggiunta agli steroidi sistemici (CSS) in corso di un attacco acuto d'asma moderato-grave. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione negativa debole)
13. Nei bambini già in trattamento di fondo con CSI, non è necessario aumentarne il dosaggio in corso di attacco acuto (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione negativa debole).
14. Nei bambini che non assumono CSI come controller (Step 1), in corso di asma acuto lieve o moderato che non regredisce entro la prima ora con SABA in monoterapia, si possono aggiungere i CSI in alternativa ai CSS. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole). In caso di insuccesso (peggioramento dell'asma), i CS dovranno essere prontamente somministrati per via sistemica. (Opinione di esperti. Raccomandazione positiva forte)

**Domanda:** [SABA + CSI] rispetto a [SABA + placebo] per [terapia attacco acuto asma]

**Setting:** Ambulatoriale e Dipartimento di emergenza

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[SABA + CSI]	[SABA + placebo]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Ospedalizzazione (valutato con: n° di eventi)</b>												
4 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>1,2a</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>b</sup>			non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Necessità di corticosteroide sistemico (pz età pediatrica, asma moderato-grave ma non in pericolo di vita) (follow up: 2 ore; valutato con: n° di pz)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione	19/59 (32.2%)	25/54 (46.3%)	p value 0.011 (-- a --)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Completa remissione a 2 ore (follow up: 2 ore; valutato con: n° di pz)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	forte associazione	42/59 (71.2%)	25/54 (46.3%)	p value 0.004 (-- a --)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

a. ampi 95% IC

b. Possibile publication bias dal funnel plot

## References

1. Chen, 2013.

2. Su, ICS for acute asthma in children. 2013.

**Domanda:** [SABA + CSI] rispetto a [SABA + placebo] per [terapia attacco acuto asma]

**Setting:** Ambulatoriale e Dipartimento di emergenza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[SABA + CSI]	[SABA + CSO/ ipratropio bromuro]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Ospedalizzazione (valutato con: n° di eventi)</b>												
3 <sup>1,2,3</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato d			non aggregato	vedi commento	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Miglioramento dello score sintomatologico e del picco di flusso espiratorio (asma moderato: CSI vs CSS) (valutato con: score, %)</b>												
1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	forte associazione	39	41	-	<b>p 0.038</b> (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval

## Explanations

- a. Risultati discordanti tra i vari studi
- b. Molti dati su adulti
- c. Alcuni risultati con ampi 95% IC
- d. Publication bias nella MA di Su

## References

1. Arulparithi,.. 2015.
2. Alangari,.. 2014.
3. Chen,.. 2013.
4. Demirca,.. 2015.



**Domanda:** [SABA + CSI ad alte dosi fino alla risoluzione] rispetto a [SABA + CSI dose usuale] per [terapia attacco acuto asma in pazienti già terapia di fondo con CSI a dosi basse/moderate]

**Setting:** Ambulatoriale e Dipartimento di emergenza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[SABA + CSI ad alte dosi fino alla risoluzione]	[SABA + CSI dose usuale]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Ospedalizzazione (valutato con: n° di eventi)</b>												
3 <sup>1</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	4/226 (1.8%)	4/224 (1.8%)	<b>OR 0.98</b> (0.24 a 3.98)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 14 meno a 50 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Fallimento terapeutico-necessità di CSS (valutato con: n° di pz che necessitano di CSS)</b>												
7 <sup>1</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	752	768	-	<b>OR 0.89 maggiore</b> (0.68 maggiore a 1.18 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Analisi di sensibilità_sottogruppo per età (Children) (valutato con: OR)</b>												
3 <sup>1</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>OR 0.93</b> (0.61 a 1.41)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
<b>Analisi di sensibilità_Studi indipendenti (valutato con: OR)</b>												
5 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>OR 0.84</b> (0.62 a 1.12)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Explanations

a. inconsistenza tra gli studi

b. Non condotto solo su pz in età pediatrica

c. ampi 95% IC

## References

1. Kew., Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children (Review). 2016.

15. Nei bambini di età superiore ai 5 anni, con asma non controllato da dosaggi bassi di CSI, è possibile procedere con lo Step-up aggiungendo ai CSI un LABA o un LTRA (Qualità dell'evidenza alta. Raccomandazione positiva debole). È possibile il raddoppio della dose dei CSI in caso di fallimento dell'add-on con LABA o LTRA. (Qualità dell'evidenza moderata. Raccomandazione positiva debole).

16. Nei bambini con asma persistente non controllato da bassi dosaggi di CSI non sono raccomandati i CSI ad alte dosi con somministrazione intermittente. (Qualità delle evidenze moderata Raccomandazione negativa forte)

**Domanda:** [CSI a dose moderata o alta] rispetto a [CSI a dose bassa] per [terapia di fondo asma non controllato in bambini di età >5 anni e adolescenti\_ step 2 step 3]

**Setting:** Ambulatoriale. Centri specialistici 2°/3° livello

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[CSI a dose moderata o alta]	[CSI a dose bassa]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Eventi avversi (rallentamento della crescita staturale) (follow up: 52 settimane; valutato con: cm; Scala da: 0 a 10)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	gradiente dose risposta	5.43	5.65	-	0.23 (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Esacerbazioni (follow up: medio 52 settimane; valutato con: N° di nuovi episodi nel periodo di follow up)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	0.48/127	0.37/127	Tasso di rapporti (rate ratio) 1.3 (0.8 a 2.1)	-- per 1000 pazienti(i) per years (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Ospedalizzazione (follow up: 52 settimane; valutato con: n° di eventi)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	gradiente dose risposta	4/127 (3.1%)	0/127 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval

## Explanations

a. unico studio, non replicato

**Domanda:** [LTRA + CSI bassa dose] rispetto a [LABA + CSI bassa dose] per [terapia di fondo asma non controllato in bambini di età >5 anni e adolescenti\_ step2 step 3]

**Setting:** Ambulatoriale. Centri specialistici 2°/3° livello

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[LTRA + CSI bassa dose]	[LABA + CSI bassa dose]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Esacerbazioni severe (follow up: 48 settimane; valutato con: n° di episodi)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	32/167 (19.2%)	27/167 (16.2%)	<b>RR 0.87</b> (0.76 a 1.00)	<b>21 meno per 1.000</b> (da 39 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Qualità della vita asma correlata</b>												
4	studi randomizzati <sup>2</sup>	serio <sup>bc</sup>	non importante	molto serio <sup>c</sup>	serio <sup>a</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	1620	1623	-	<b>MD 0.12</b> (0.05 maggiore a 0.19 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Ospedalizzazioni (valutato con: n° di eventi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	1/165 (0.6%)	1/165 (0.6%)	<b>RR 1.00</b> (0.06 a 15.85)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 6 meno a 90 più) <sup>1,3</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

## Explanations

- a. alti intervalli di confidenza nei risultati
- b. alto rischio di bias
- c. studi su adulti
- d. Studio unico, non riprodotto

## References

1. Lamarque,.. RS Chauhan 2014; 2010.
2. Cochrane, Chauhan,et,al... 2014.
3. al., Linney,et.. 2013.

**Domanda:** [LABA + CSI bassa dose (Maintenance and Reliever Therapy - MRT, per periodi di tempo limitati)] rispetto a [CSI a dose moderata o alta] per [terapia di fondo asma non controllato in bambini di età >12 anni e adolescenti\_step2 step 3]

**Setting:** Ambulatoriale. Centri specialistici 2°/3° livello

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[LABA + CSI bassa dose (Maintenance and Reliever Therapy - MRT, per periodi di tempo limitati)]	[CSI a dose moderata o alta]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Esacerbazioni e ospedalizzazioni (follow up: 12 mesi; valutato con: N° episodi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>RR 0.57</b> (0.48 a 0.69)	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Esacerbazione ed ospedalizzazione (sottogruppo 4-11 anni) (follow up: 12 mesi; valutato con: N° di episodi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a,c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>d</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>RR 0.43</b> (0.21 a 0.87)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

- a. Non chiara la consistenza dei risultati studio unico
- b. Include pazienti da 4 a 80 anni. Non specifica analisi per sottogruppi
- c. bassa numerosità
- d. ampio 95% IC

**Domanda:** [LABA + CSI bassa dose (Maintenance and Reliever Therapy - MRT, per periodi di tempo limitati)] rispetto a [LABA + CSI bassa dose (terapia continuativa)] per [terapia di fondo asma non controllato in bambini di età >12 anni e adolescenti\_ step2 step 3]

**Setting:** Ambulatoriale. Centri specialistici 2°/3° livello

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[LABA + CSI bassa dose (Maintenance and Reliever Therapy - MRT, per periodi di tempo limitati)]	[LABA + CSI bassa dose (terapia continuativa)]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Esacerbazione, ospedalizzazione o Pronto Soccorso (valutato con: n° di eventi)</b>												
5	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	-/4240	-/4240	<b>RR 0.68</b> (0.58 a 0.80)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Pazienti età 4-11 anni_ Esacerbazione, ospedalizzazione, Pronto soccorso o necessità di CSO (valutato con: N° eventi)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.53)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Explanations

a. Pazienti di età =>12 anni. Anche adulti e anziani

b. I pazienti hanno assunto una dose più bassa di quella attualmente indicata ed autorizzata in scheda tecnica

**Domanda:** [LTRA + CSI bassa dose] rispetto a [CSI a dose moderata o alta] per [terapia di fondo asma non controllato in bambini di età >5 anni e adolescenti\_ step2 step 3]

**Setting:** Ambulatoriale. Centri specialistici 2°/3° livello

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[LTRA + CSI bassa dose]	[CSI a dose moderata o alta]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Esacerbazioni che richiedono CSO oppure add on della terapia di fondo (follow up: 14 settimane; valutato con: N° di episodi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			<b>RR 0.32</b> (0.09 a 1.13)	<b>0 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita (follow up: 14 settimane; valutato con: AQLQ score)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a,d</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>d</sup>	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			-	<b>MD 0 0.04</b> (0.32 inferiore a 0.4 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

## Explanations

a. Non nota la consistenza (studio singolo)

b. pazienti di età >12 anni, include adulti. Manca analisi di sottogruppo

c. Imprecisione (alti 95% IC)

d. Bassa numerosità. Non si può essere confidenti nei risultati

## RINITE PERSISTENTE

17. Per il livello di efficacia ed il profilo di sicurezza, i CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta nella rinite persistente allergica, sia stagionale che perenne, rispetto all'utilizzo degli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), degli antistaminici orali e degli antileucotrienici (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).
18. I CSI in monoterapia sono indicati come farmaci di 1° scelta anche nella rinite persistente non allergica, rispetto agli antistaminici nasali (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole), agli antistaminici orali ed ai decongestionanti nasali che si sono dimostrati inefficaci. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva forte).

**Domanda:** [il trattamento topico esclusivo o aggiuntivo con CSI] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite persistente non allergica]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico esclusivo o aggiuntivo con CSI]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Total Nasal Symptom Score</b>												
6	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

### Explanations

- a. La qualità dell'evidenza dagli studi è ridotta dalla selezione inadeguata del paziente, che è spesso basata esclusivamente su test cutanei negativi, senza la spiegazione dei fenotipi NAR

**Domanda:** [il trattamento topico esclusivo o aggiuntivo] rispetto a [terapie topiche o sistemich e senza CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica]

**Setting:** Ambulatoriale.

N° degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemich e senza CSI]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Total Ocular Symptom Score</b>												
11	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Total Nasal Symptom Score (follow up: medio 4 settimane; valutato con: Scala: 0-3)</b>												
23	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Qualità della Vita (Quality of Life)</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

## Explanations

a. Alcuni studi in aperto o singolo cieco, risultati self-reported con questionari, non specificato l'allocation concealment

b. In alcuni studi comparativi con farmaci la rilevanza scarsa rilevanza clinica ed in alcuni casi risultati discordanti



19. L'associazione CSI-antistaminico intranasale (INAH) potrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico, né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).
20. L'associazione CSI-antistaminico orale non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite persistente allergica, in cui i sintomi non sono controllati con antistaminico orale né con CSI in monoterapia (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).
21. L'associazione CSI - anticolinergico topico può essere indicata nei pazienti affetti da rinite allergica con rinorea acquosa persistente (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
22. L'associazione CSI-decongestionanti nasali non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti affetti da rinite allergica e non allergica con persistente ostruzione nasale. (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa debole).

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI e antistaminici nasali]] rispetto a [soli CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI e antistaminici nasali]]	[soli CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Total Nasal Symptom Score</b>												
9	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	0/0	0/0	non aggregato	vedi commento	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Total Ocular Symptom Score</b>												
5	studi randomizzati	serio <sup>a,b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita</b>												
5	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno			non aggregato	vedi commento	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Explanations

- a. In alcuni studi comparativi con farmaci la rilevanza scarsa rilevanza clinica ed in alcuni casi risultati discordanti
- b. Alcuni studi in aperto o singolo cieco, risultati self-reported con questionari, non specificato l'allocation concealment

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI e antistaminici orali] rispetto a [soli CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI e antistaminici orali]	[soli CSI]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Total Nasal Symptom Score (follow up: medio 4 settimane)</b>												
12	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	0/0	0/0	non aggregato	vedi commento	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval

### Explanations

a. In alcuni studi comparativi con farmaci la rilevanza scarsa rilevanza clinica ed in alcuni casi risultati discordanti

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI e anticolinergico topico] rispetto a [soli CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica e rinorrea acquosa persistente]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI e anticolinergico topico]	[soli CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Sintomi. Rinorrea</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0	0	-	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Explanations

a. Indicato livello 1B - Simposio 2018

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI e antileucotrienici] rispetto a [soli CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI e antileucotrienici]	[soli CSI]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Sintomi</b>												
3	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	non importante a	nessuno	0/0	0/0	non aggregato	vedi commento	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval

### Explanations

a. International Forum of Allergy. Livello di evidenze 1B

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI e vasocostrittori] rispetto a [soli CSI] in [pazienti in età pediatrica con rinite allergica e non allergica con persistente ostruzione nasale]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI e vasocostrittori]	[soli CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Ostruzione nasale (follow up: medio 4-8 settimane; valutato con: Senso di ostruzione soggettivo, resistenza delle vie aeree)</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	0	0	-	vedi commento	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Explanations

a. Livello delle evidenze riportato 1B

## RINOSINUSITE ACUTA E CRONICA

23. I CSI potrebbero essere indicati nella terapia della rinosinusite acuta in monoterapia o in aggiunta alla terapia antibiotica sistemica (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).

24. I CSI possono essere indicati nella terapia della rinosinusite cronica anche in età pediatrica ed adolescenziale, soprattutto nei pazienti senza polipi nasali e/o sottoposti ad intervento chirurgico. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).

**Domanda:** [il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite acuta]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Punteggio globale dei sintomi (follow up: medio 14 giorni)												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno			-	vedi commento	⊕⊕⊕○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval

### Explanations

- Alcuni RCT sono gravati da importanti bias relativi alla selezione dei pazienti, alla cecità
- Alcuni studi sono condotti su pazienti adulti o su popolazione mista senza analisi di sottogruppo per età
- Risultati non sempre concordanti

**Domanda:** [il trattamento topico con **CSI somministrato con spray**, esclusivo o aggiuntivo (con altri farmaci, es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica senza polipi]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Punteggio globale dei sintomi (follow up: medio 16 settimane)</b>												
13	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita</b>												
10	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi (follow up: 16 settimane)</b>												
13	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	NESSUNO			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

### Explanations

- a. diversi studi gravati da bias
- b. Studi condotti su adulti, trasferibilità alla popolazione pediatrica da confermare.
- c. Risultati discordanti

**Domanda:** [il trattamento topico con **CSI somministrato con irrigazioni o aerosol**, esclusivo o aggiuntivo (con altri farmaci, es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica senza polipi]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Punteggio globale dei sintomi (follow up: medio 16 settimane)</b>												
4	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	Nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita (follow up: medio 16 settimane)</b>												
1	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi (follow up: medio 16 settimane)</b>												
1	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Explanations

- a. diversi studi gravati da bias
- b. Studi condotti su adulti, trasferibilità alla popolazione pediatrica da confermare.
- c. Risultati discordanti



**Domanda:** [il trattamento topico con **CSI somministrato con spray**, esclusivo o aggiuntivo (con altri farmaci, es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica con polipi]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Punteggio totale dei sintomi (follow up: medio 16 settimane; valutato con: Symptom score e Symptom VAS)</b>												
30	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Polipi score o ricorrenza (follow up: medio 30 settimane; valutato con: Polyp score/Polyp number)</b>												
30	RCT	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>d</sup>	non importante	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi (epistassi) (follow up: 30 settimane; valutato con: N° di eventi- RR)</b>												
1	RCT	non importante	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
<b>Qualità della vita (follow up: 10 settimane; valutato con: SF-36)</b>												
1	RCT	non importante	non importante	molto serio <sup>b</sup>	non importante <sup>d</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

### Explanations

a. Studi gravati da bias

b. Studi su adulti

c. Risultati discordanti

d. Si rileva la Qualità della vita in generale e non quella patologia correlata

e. Nessuna analisi statistica degli esiti è stata pre-specificata, nel protocollo dello studio, e sull'efficacia sono state raccolte solo statistiche descrittive. Perdita al follow up imprecisata

**Domanda:** [il trattamento topico con **CSI somministrato con irrigazioni o aerosol**, esclusivo o aggiuntivo (con altri farmaci, es. antistaminici, vasocostrittori, antibiotici)] rispetto a [terapie topiche o sistemiche senza CSI] in [pazienti in età pediatrica affetti da rinosinusite cronica con polipi]

**Setting:** Ambulatoriale.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[il trattamento topico con CSI, esclusivo o aggiuntivo]	[terapie topiche o sistemiche senza CSI]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Punteggio totale dei sintomi (follow up: medio 16 settimane; valutato con: Symptom score e Symptom VAS)</b>												
3	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita (follow up: 52 settimane; valutato con: SNOT 21)</b>												
1	RCT	serio <sup>d</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Eventi avversi (funzione surrenalica) (follow up: medio 55 +/- 40 settimane)</b>												
1	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	molto serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato			non aggregato	non aggregato	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Explanations

- Possibili fattori confondenti non considerati
- Studi condotti su adulti, trasferibilità alla popolazione pediatrica da confermare.
- Risultati discordanti
- Confronto solo con soluzione salina

## IPERTROFIA ADENOIDEA

25. I CSI possono essere considerati nei bambini con ipertrofia adenoidea di grado moderato/grave:

- per il trattamento delle apnee ostruttive del sonno di grado lieve/moderato (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione positiva debole).
- per la riduzione dell'ipertrofia adenoidea (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole).
- per il miglioramento dei sintomi da ostruzione nasale (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione positiva forte).

26. Nei bambini con ipertrofia adenoidea e OME, i CSI non sono raccomandati per la terapia dell'OME. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole).

**Domanda:** [I CSI intranasali] rispetto a [placebo] per [bambini con ipertrofia adenoidea di grado moderato/grave]

**Setting:** Ambulatoriale e specialistico

N° degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment					N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[I CSI intranasali]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Riduzione delle adenoidectomie (follow up: intervallo 12-16 settimane a 0; valutato con: % di pazienti che non hanno più indicazione all'intervento)</b>												
2 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b,c</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto b	32/85 (37.6%)	63/80 (78.8%)	<b>RR 0.43</b> (0.14 a 1.31)	<b>449 meno per 1.000</b> (da 677 meno a 244 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Riduzione indice AHI (valutato con: n° di pazienti)</b>												
5 <sup>2,3,4,5,6</sup>	studi randomizzati	serio <sup>c,d</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b,c</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto e	298	264	-	<b>SMD 3.01 SD inferiore</b> (4.5 inferiore a 1.52 inferiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>eventi avversi (follow up: 6-12 settimane; valutato con: n° di episodi)</b>												
6 <sup>1,7,8</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Alta numerosità. Riportati solo pochi casi di bruciori ed epistassi che non hanno comportato l'abbandono dello studio. Differenze non significative rispetto ai controlli. Molti casi si sono risolti correggendo la modalità di erogazione			⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO	
<b>Otite Media Essudativa (valutato con: n° di pazienti con OME)</b>												
3 <sup>1,4,9</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>f</sup>	bias di pubblicazione fortemente sospetto g	33/114 (28.9%)	54/108 (50.0%)	<b>RR 0.53</b> (0.25 a 1.12)	<b>235 meno per 1.000</b> (da 375 meno a 60 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Total Score Symptoms (valutato con: punteggio)</b>												
13 <sup>1,10,11,12,13</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a,d</sup>	non importante	non importante	non importante <sup>b</sup>	forte associazione gradiente dose risposta i	Alta numerosità campionaria, 200-300, risultati concordanti a favore dell'effetto, tranne che per 1 solo RCT (Lepcha 2002)			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

## Explanations

- a. Mancano i dati di follow up a lungo termine per i non sottoposti ad adenoidecomia
- b. metanalisi "Random effect" non statisticamente significativa
- c. Differenza delle stime puntuali con alta eterogeneità (I<sup>2</sup>=91%)
- d. studi gravati da bias
- e. Hassan non è specificato il parametro valutato (AHI?)
- f. ampi intervalli di confidenza
- g. Studi riportati nella MA non corrispondenti a quelli contenenti i dati e citati nel testo
- h. Su 13 RCT solo in 1 Lepcha 2002 non si ha una riduzione statisticamente significativa
- i. Gradiente dose risposta: in alcuni RCT la risposta si aveva prolungando le settimane di terapia

## References

1. Hong,.. 2017.
2. Hassan,.. 2014.
3. Rehaman,.. 2013.
4. Bhargawa,.. 2014.
5. Brouillette,.. 2001.
6. Kheirandish-Gozal,.. 2008.
7. RCT), Chada,(2.. 2009.
8. RCT), Chohan,(3.. 2015.
9. Chengel,.. 2006.
10. doppio), Chada,(3,RCT+,2,.. 2009.
11. doppio), Chohan,(4,RCT+,1.. 2015.
12. RCT), Zhang,(4.. 2010.
13. Liu,.. 2017.

## LARINGOTRACHEITE-LARINGOSPASMO

28. Nei bambini con croup moderato-lieve possono essere somministrati i CSI, specificamente budesonide per via aerosolica a dosaggio elevato (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione positiva debole)
29. Nei bambini con croup moderato-severo, il corticosteroide deve essere somministrato preferenzialmente per via sistemica. (Qualità delle evidenze moderata. Raccomandazione positiva debole).
30. Nel croup severo si raccomanda di non utilizzare la budesonide nebulizzata in monoterapia (Qualità delle evidenze bassa. Raccomandazione negativa forte).
31. Nei bambini con croup moderato-severo non è raccomandato associare budesonide per via aerosolica agli steroidi per via sistemica (Qualità delle evidenze alta. Raccomandazione negativa forte).
32. Nei bambini con croup moderato-severo non è raccomandata la terapia con fluticasone o beclometasone aerosol dosati somministrati con distanziatore. (Qualità delle evidenze molto bassa. Raccomandazione negativa debole). Non esistono evidenze su altri CSI e neppure su modalità di somministrazione diverse dalla nebulizzazione, pertanto, non se ne raccomanda l'utilizzo (Opinione di esperti. Raccomandazione negativa debole)

**Domanda:** [i CSI] rispetto a [placebo] in [pazienti in età pediatrica con croup]

**Setting:** Ambulatoriale ed ED

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[i CSI]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Differenza croup score a 2 ore - BUDESONIDE (valutato con: punteggio Westley; Scala da: 0 a 17)</b>												
4 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	135	111	-	<b>SMD 1.01 SD inferiore</b> (1.71 inferiore a 0.3 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Differenza croup score a 2 ore - FLUTICASONE (valutato con: Punteggio Westley; Scala da: 0 a 17)</b>												
1 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	nessuno	9	8	-	<b>SMD 0.45 SD maggiore</b> (0.52 inferiore a 1.42 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Ritorno a visita/riammissione in PS - BUDESONIDE (valutato con: n° di eventi)</b>												
4 <sup>1,3</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	23/130 (17.7%)	33/95 (34.7%)	<b>RR 0.42</b> (0.19 a 0.90)	<b>201 meno per 1.000</b> (da 281 meno a 35 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Ore di permanenza in PS prima della dimissione - BUDESONIDE (valutato con: n° di ore)</b>												
2 <sup>1,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	74	57	-	<b>MD 15.29 ore inferiore</b> (26.89 inferiore a 3.69 inferiore)	⊕○○○ BASSA	IMPORTANTE

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[i CSI]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Ore di permanenza in PS prima della dimissione _ FLUTICASONE (valutato con: n° di ore)</b>												
1 <sup>1,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a,c</sup>	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	9	8	-	<b>MD 4.8 ore maggiore</b> (12.34 inferiore a 21.94 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Trattamento aggiuntivo: intubazione/tracheotomia (valutato con: n° di eventi)</b>												
3 <sup>1,5</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	0/100 (0.0%)	2/80 (2.5%)	<b>RR 0.18</b> (0.01 a 3.63)	<b>21 meno per 1.000</b> (da 25 meno a 66 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

## Explanations

a. Inconsistenza: stime puntuali e 95% IC non sovrapponibili, non tutti i risultati sono statisticamente significativi

b. ampio 95%IC

c. studio singolo, bassa numerosità campionaria

d. 3 studi con 0 eventi

## References

1. Gates\_Cochrane,. 2018.
2. 1.8, Analisi..
3. 1.13, Analisi..
4. 1.16, Analisi..
5. 1.26, Analisi..

**Domanda:** [i CSI (Budesonide)] rispetto a [CSO (desametasone)] in [pazienti in età pediatrica con croup]

**Setting:** Ambulatoriale e ED

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[i CSI (Budesonide)]	[CSO (desametasone)]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Differenza croup score a 6 ore (inpatients e outpatients) (valutato con: Westley score; Scala da: 0 a 17)</b>												
4 1,2	studi randomizzati	serio a	non importante	non importante	non importante	nessuno	163	163	-	SMD 0.46 SD superiore (0.13 superiore a 0.79 superiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Ritorno a visita/riammissione in PS (valutato con: n° di eventi)</b>												
5 1,3	studi randomizzati	serio b,c	non importante	non importante	serio b,c	nessuno	18/180 (10.0%)	14/194 (7.2%)	RR 1.39(0.71 a 2.70)	28 più per 1.000 (da 21 meno a 123 più)	⊕○○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Ore di permanenza in PS prima della dimissione (valutato con: n° di ore)</b>												
2 1,4	studi randomizzati	serio a	non importante	non importante	serio a,b	nessuno	92	92	-	SMD 0.28 SD maggiore (0.14 inferiore a 0.71 maggiore)	⊕○○○ BASSA	IMPORTANTE
<b>Trattamento aggiuntivo: intubazione/trachetomia (valutato con: n° di eventi)</b>												
2 1,5	studi randomizzati	serio d	non importante	non importante	non importante d	nessuno	0/75 (0.0%)	0/70 (0.0%)	RD 0.00(-0.04 a 0.04)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; RD: Risk difference

## Explanations

- differenza risultati per sottogruppi tra inpatients (SS) ed outpatientis (non SS)
- ampi 95% IC
- differenza nella direzione dell'effetto, con stime puntuali a favore e contro la BUD
- bassa numerosità campionaria con 0 numero di eventi

## References

- Gates\_Cochrane, . . 2018.
- 3.1, Analisi. .
- 3.3, Analisi. .
- 3.4, Analisi. .
- 3.7, Analisi

**Domanda:** [i CSI (Budesonide)] rispetto a [adrenalina nebulizzata] in [pazienti in età pediatrica con croup]

**Setting:** Ambulatoriale e ED

N° degli studi	Certainty assessment						N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[i CSI (Budesonide)]	[adrenalina nebulizzata]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Differenza croup score a 2 ore (valutato con: Westley score; Scala da: 0 a 17)</b>												
1 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	35	31	-	SMD 0.02 SD maggiore (0.47 inferiore a 0.5 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Ritorno a visita/riammissione in PS (valutato con: n° di eventi)</b>												
1 <sup>1,2,4</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>a,b</sup>	non importante	non importante <sup>a,b</sup>	nessuno	0/35 (0.0%)	0/31 (0.0%)	RR 0.00 (-0.06 a 0.06)	-- per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
<b>Trattamento aggiuntivo: intubazione/tracheotomia (valutato con: n° di eventi)</b>												
1 <sup>2,3</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>a,b</sup>	nessuno	0/35 (0.0%)	0/31 (0.0%)	RD 0.00 (-0.06 a 0.06)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

## Explanations

a. studio unico

b. Bassa numerosità

## References

1. Fitzgerald,.. 1996 - Analisi 2.6.
2. Gates\_Cochrane,.. 2018.
3. 2.11, Analisi..
4. 2.8, Analisi. 11



**Domanda:** [i CSI (Budesonide e Desametasone)] rispetto a [Desametasone] in [pazienti in età pediatrica con croup]

**Setting:** Ambulatoriale e ED

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	[i CSI (Budesonide e Desametasone)]	[Desametasone]	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Differenza croup score a 6 ore (valutato con: Westley score; Scala da: 0 a 17)</b>												
3 <sup>1,2</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	125	130	-	SMD <b>0.05 SD maggiore</b> (0.19 inferiore a 0.3 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Ritorno a visita/riammissione in PS (valutato con: n° di eventi)</b>												
3 <sup>1,3</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	11/124 (8.9%)	13/130 (10.0%)	RR 0.91(0.45 a 1.93)	<b>9 meno per 1.000</b> (da 55 meno a 93 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Ore di permanenza in PS prima della dimissione (valutato con: n° di ore)</b>												
3 <sup>1,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	99	105	-	MD <b>0.44 SD maggiore</b> (0.05 inferiore a 0.92 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

## Explanations

a. Inconsistenza

b. ampi 95%IC

## References

1. Gates\_Cochrane,.. 2018.
2. 7.1, Analisi..
3. 7.2, Analisi..
4. 7.3, Analisi..

## CSI NEL WHEEZING E NELL'ASMA. MOLECOLE E RELATIVI DOSAGGI

## LINEE GUIDA BTS/SIGN 2019

Tabella 1. Meccanismo antinfiammatorio e immunosoppressore dei glucocorticoidi [Rossi 2016]

Inibizione della sintesi di proteine proinfiammatorie e immunostimolante	Inibizione della sintesi di proteine anti-infiammatorie e immunodepressive
<p><i>Citochine e recettori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-17</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math>, IFN<math>\gamma</math></li> <li>- Recettori per IL-2</li> </ul> <p><i>Chemochine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IL-8</li> <li>- MCP-1</li> </ul> <p><i>Fattori di crescita</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GM-CSF</li> <li>- G-CSF</li> </ul> <p><i>Molecole di adesione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- E-selettina</li> <li>- ELAM</li> <li>- ICAM-1</li> </ul> <p><i>Enzimi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfolipasi A2</li> <li>- Cicloossigenasi inducibile</li> <li>- Nitrossidosintasi inducibile</li> <li>- Collagenasi</li> <li>- Metalloproteasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Annessina 1</li> <li>- Endonucleasi</li> <li>- Recettori per IL-2</li> <li>- I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math></li> <li>- GILZ</li> <li>- MAPK-fosfatasi-1</li> </ul>

Tabella 2: Categorizzazione dei corticosteroidi inalatori suddivisi per dosaggio, in età pediatrica.

CSI	Dosaggio		
	Molto basso	Basso	Medio <sup>#</sup>
<b>Inalatori pressurizzati predosati (pMDI) con distanziatore</b>			
<b>Bedometasone dipropionato</b>			
Non registrato	50 mcg 2 puff x 2 volte/die	100 mcg 2 puff x 2 volte/die	200 mcg 2 puff x 2 volte/die
Clenil Modulite	50 mcg 2 puff x 2 volte/die	100 mcg 2 puff x 2 volte/die	200 mcg 2 puff x 2 volte/die
Qvar (extrafine) Qvar (autohaler) Qvar (easi-breathe)	n.a.	50 mcg 2 puff x 2 volte/die	100 mcg 2 puff x 2 volte/die
Soprobecc	50 mcg 2 puff x 2 volte/die	100 mcg 2 puff x 2 volte/die	200 mcg 2 puff x 2 volte/die

<b>Ciclesonide</b>			
Alvesco aerosol inhaler	n.a.	80 mcg 2 puff x 1 volta/die	160 mcg 2 puff x 1 volta/die
<b>Fluticasone propionato</b>			
Flixotide evohaler	50 mcg 1 puff x 2 volte/die	50 mcg 2 puff x 2 volte/die	125 mcg 2 puff x 2 volte/die
<b>Inalatori di polvere secca (DPI)</b>			
<b>Budesonide</b>			
Non registrato	n.a.	100 mcg 2 puff x 2 volte/die	200 mcg 2 puff x 2 volte/die
Pulmicort Turbohaler	100 mcg 1 puff x 2 volte/die	100 mcg 2 puff x 2 volte/die 200 mcg 1 puff x 2 volte/die	200 mcg 2 puff x 2 volte/die 400 mcg 1 puff x 2 volte/die
<b>Fluticasone propionato</b>			
Flixotide Accuhaler	50 mcg 1 puff x 2 volte/die	100 mcg 1 puff x 2 volte/die	250 mcg 1 puff x 2 volte/die
<b>Mometasone</b>			
Asmanex Twisthaler	n.a.	200 mcg 1 puff x 2 volte/die	n.a.
<b>Inalatori combinati</b>			
<b>Budesonide + Formoterolo</b>			
Symbicort Turbohaler	100/6 1 puff x 2 volte/die	100/6 2 puff x 2 volte/die 200/6 1 puff x 2 volte/die	n.a.
<b>Fluticasone propionato + Salmeterolo</b>			
Combisal MDI	n.a.	50/25 mcg 2 puff x 2 volte/die	n.a.
Seretide Accuhaler	n.a.	100/50 mcg 1 puff x 2 volte/die	n.a.
Seretide Evohaler	n.a.	50/25 mcg 2 puff x 2 volte/die	n.a.

# il dosaggio medio dovrebbe essere utilizzato solamente dopo aver inviato il paziente in un centro specialistico.

Diversi prodotti sono autorizzati per la somministrazione in diverse fasce d'età e alcuni non sono autorizzati per l'utilizzo in età pediatrica: Prima di prescrivere tali molecole è necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto ([www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc)).

## LINEE GUIDA NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE) 2017

Tabella 3. Dosaggi CSI bassi, moderati, alti.

<b>BAMBINI</b>			
	<b>Dose bassa</b>	<b>Dose moderata</b>	<b>Dose elevata</b>
Beclometasone dipropionato (CFC)	100–200 µg	>200–400 µg	>400 µg
Beclometasone dipropionato (HFA)	50–100 µg	>100–200 µg	>200 µg
Budesonide (DPI)	100–200 µg	>200–400 µg	>400 µg
Budesonide (nebulas)	250–500 µg	>500–1000 µg	>1000 µg
Ciclesonide (HFA)	80 µg	>80–160 µg	>160 µg
Fluticasone propionato (DPI)	100–200 µg	>200–400 µg	>400 µg
Fluticasone propionato (HFA)	100–200 µg	>200–500 µg	>500 µg
Mometasone furoato	110 µg	≥220–≤440 µg	≥440 µg
Triamcinolone acetoneide	400–800 µg	>800–1200 µg	>1200 µg
<b>ADULTI E ADOLESCENTI</b>			
Beclometasone dipropionato (CFC)	200–500 µg	>500–1000 µg	>1000 µg
Beclometasone dipropionato (HFA)	100–200 µg	>200–400 µg	>400 µg
Budesonide (DPI)	200–400 µg	>400–800 µg	>800 µg
Ciclesonide (HFA)	80–160 µg	>160–320 µg	>320 µg
Fluticasone propionato (DPI)	100–250 µg	>250–500 µg	>500 µg
Fluticasone propionato (HFA)	100–250 µg	>250–500 µg	>500 µg
Mometasone furoato	110–200 µg	>220–440 µg	>440 µg
Triamcinolone acetoneide	400–1000 µg	>1000–2000 µg	>2000 µg

## REPORT GINA 2019

Tabella 4. Dosaggi corticosteroidi inalatori (CSI) in adolescenti di età  $\geq 12$  anni

ADOLESCENTI ETÀ $\geq 12$ ANNI (E ADULTI)			
Molecola	Dose giornaliera (mcg)		
	BASSA	MEDIA	ALTA
Beclometasone dipropionato (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoato (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionato (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionato (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoato	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetoneide	400-1000	>1000-2000	>2000

CFC: propellente clorofluorocarburi; DPI: polvere inalatoria; HFA: propellente idrofluoroalcano. \*Beclometasone dipropionato CFC è incluso per confronto con la letteratura più datata; n.a.: non disponibile

Tabella 5. Dosaggi corticosteroidi inalatori (CSI) in bambini di età 6-11 anni

BAMBINI 6 – 11 ANNI			
Molecola	Dose giornaliera (mcg)		
	BASSA	MEDIA	ALTA
Beclometasone dipropionato (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionato (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (aerosol)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoato (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionato (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionato (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoato	110	$\geq 220 \leq 440$	$\geq 440$
Triamcinolone acetoneide	400-800	>800-1200	>1200

CFC: propellente clorofluorocarburi; DPI: polvere inalatoria; HFA: propellente idrofluoroalcano. \*Beclometasone dipropionato CFC è incluso per confronto con la letteratura più datata; n.a.: non disponibile

Tabella 6. Dosaggi corticosteroidi inalatori (CSI) in bambini di età &lt;5 anni

BAMBINI <5 ANNI		
Molecola	Dose giornaliera (mcg)	
	Bassa	Step 3 – Raddoppio bassa dose
Beclometasone dipropionato (HFA)	100 ≥5 anni)	200
Budesonide (DPI)*	No studi in questa fascia di età	No studi in questa fascia di età
Budesonide (aerosol)	500 ≥1 anno)	1000
Ciclesonide**	No studi in questa fascia di età	No studi in questa fascia di età
Fluticasone propionato (HFA)	50 ≥4 anni)	200
Mometasone furoato	110 ≥4 anni)	-
Triamcinolone acetoneide	No studi in questa fascia di età	-

\* In Italia ammesso per età ≥6 anni

\*\* Non ci sono studi in età <12 anni

Non sono tabelle di equivalenza, ma di comparazione clinica stimata. Le categorie “bassa”, “media” e “alta” riferite alla dose si basano su dati derivati da studi pubblicati, compreso il confronto diretto tra molecole quando disponibile. Le dosi possono essere specifiche per ogni Paese a seconda dei requisiti di registrazione. La maggior parte dei benefici clinici da CSI è osservabile alle basse dosi, ed una chiara evidenza della relazione dose-risposta è raramente disponibile entro il *range* delle dosi valutate a scopo di registrazione del farmaco. Le “alte” dosi sono definite in modo arbitrario ma, per la maggior parte dei CSI, sono quelle il cui uso prolungato è associato ad un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici. Per le nuove preparazioni, le informazioni fornite dal produttore devono essere valutate attentamente; i prodotti contenenti la stessa molecola possono non essere clinicamente equivalenti.

Per i bambini di età <5 anni le “basse” dosi sono definite come la dose che non è associata ad eventi avversi rilevanti nei trials che includono dati sulla sicurezza.

Nella pratica clinica, la scelta del farmaco, del dispositivo e della dose si deve basare sulla valutazione del controllo dei sintomi, dei fattori di rischio, sulle preferenze del paziente e su questioni pratiche (costi, capacità d’uso del dispositivo ed aderenza).

Tabella 7. Differenze tra GINA, NICE e BTS/SIGN (bambini 6-11 anni)

Linea guida	Dose giornaliera	Molecole e dosaggi giornalieri	
		Beclometasone (HFA) mcg	Fluticasone FP (HFA) mcg
<b>BTS/SIGN 2016</b> (età <12 anni)	Molto bassa	100	50
	Bassa	200	100
	Media	400	250
<b>NICE 2017</b> (età <16 anni)	Bassa	50-100	100-200
	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500
<b>GINA 2018</b> (6-11 anni)	Bassa	50-100	100-200
	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500

Tabella 8. Differenze principali tra le tutte le linee guida considerate

Linea guida	Dose giornaliera	Molecole e dosaggi giornalieri	
		Beclometasone DP (pMDI)	Fluticasone P (pMDI)
<b>BTS/SIGN 2019</b> (età <12 anni)	Molto bassa	100	50
	Bassa	200	100
	Media	400	250
<b>NICE 2017</b> (età <16 anni)	Bassa	50-100	100-200
	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500
<b>GINA 2019</b> (età 6-11 anni)	Bassa	50-100	100-200
	Media	>100-200	>200-500
	Alta	>200	>500

Le linee guida BTS 2019 considerano Fluticasone due volte più potente di Beclometasone

Le linee guida NICE 2017 e GINA 2019 considerano equivalenti (o più alte) le dosi di Fluticasone e Beclometasone

**Tabella 9. CSI come monocomponenti disponibili in Italia per bambini di età <5 anni e relativa dose minima consigliata**

Molecola e modalità di somministrazione	Limite d'età per l'impiego	Dose minima consigliata (mcg/die)	Dose media consigliata (mcg/die)	Dose massima consigliata (mcg/die)
<b>Nebulizzazione</b>				
Budesonide per nebulizzazione	≥6 mesi	250	250-500	2000
Beclometasone dipropionato per nebulizzazione	primi giorni di vita	800	800-1600	1600
Flunisonide per nebulizzazione	≥4 anni	1000	1000	1000
Fluticasone propionato per nebulizzazione	≥4 anni	500	500	2000
<b>DPI e pMDI</b>				
Beclometasone dipropionato pMDI (50-100 mg) "fine"	Primi giorni di vita	100	100-200	400
Fluticasone propionato DPI	>4 anni	100	100-200	400
Fluticasone propionato pMDI	≥1 anno	100	100-200	400

**Tabella 10. CSI come monocomponenti somministrati disponibili in Italia e corrispettivi limiti riguardanti il relativo impiego in ambito pediatrico. Età >5 anni**

Molecola e modalità di somministrazione	Limite d'età per l'impiego	Dose minima consigliata (mcg/die)	Dose media consigliata (mcg/die)	Dose massima consigliata (mcg/die)
Mometasone furoato DPI	≥12 anni	200	200-400	400
Ciclesonide pMDI	≥12 anni	80	80-160	640
Budesonide pMDI	≥6 anni	200	200	400
Budesonide DPI	≥6 anni	200	200	400
Beclometasone dipropionato pMDI (100 mcg) "extra-fine"	Età adulta	100	100-400	800
Beclometasone dipropionato pMDI (250 mcg) "fine"	Età adulta	1000	1000-2000	2000

**Tabella 11 - Diametro aerodinamico mediano di massa dei CS inalatori e delle associazioni con i LABA più frequentemente prescritti, in formulazione DPI o HFA-pMDI [Van Den Berge M et al. 2013].**

Farmaco	MMAD (µm)
DPI - Fluticasone propionato	4,0-5,4
HFA - Fluticasone propionato	2,4-2,6
DPI - Budesonide	~ 4
HFA - Ciclesonide	~ 1,0
HFA - Beclometasone dipropionato	~ 1,1
DPI - Fluticasone/salmeterolo	~ 3,5
HFA - Fluticasone/salmeterolo	Non noto
DPI - Budesonide/formoterolo	~ 3
HFA - Beclometasone/formoterolo	1,4-1,5



Tabella 12 - Vantaggi e svantaggi dei pMDI e dei DPI [Gardenhire DS,2017]

	Vantaggi	Svantaggi
<b>pMDI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piccoli, leggeri, facili da trasportare</li> <li>- Convenienza del device multi-dose</li> <li>- Rapida somministrazione delle terapie</li> <li>- Riproducibilità delle dosi erogate</li> <li>- Non richiedono la preparazione della dose del farmaco</li> <li>- Dispositivi difficilmente contaminabili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Richiedono un'ottima coordinazione tra erogazione e inspirazione</li> <li>- Necessarie l'attivazione da parte del paziente e una corretta manovra inspiratoria</li> <li>- Concentrazioni e dosi del farmaco fisse</li> <li>- Talora reazione avversa al propellente</li> <li>- Rischio di inalazione di corpi estranei (detriti sul boccaglio)</li> <li>- Elevata deposizione del farmaco in orofaringe</li> </ul>
<b>pMDI + distanziatore</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Come i pMDI (vedi sopra)</li> <li>- Ridotta deposizione del farmaco in orofaringe</li> <li>- La dose inalata rispetto al pMDI da solo è 2-4 volte maggiore</li> <li>- Manovra inspiratoria più semplice con minore necessità di coordinazione tra erogazione e inalazione rispetto al pMDI da solo</li> <li>- Facilita la somministrazione del farmaco in caso di broncostruzione acuta con dispnea</li> <li>- Ridotto rischio di effetti collaterali locali e sistemici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Device più ingombranti e più costosi rispetto al solo pMDI</li> <li>- Richiedono un certo assemblaggio</li> <li>- Frequenti errori nell'utilizzo del distanziatore (erogazioni di più dosi nel distanziatore, ritardo tra erogazione e inspirazione, ecc)</li> <li>- Rischio di contaminazione con una pulizia inadeguata</li> </ul>
<b>DPI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piccoli, leggeri, facili da trasportare</li> <li>- Sono dotati di conta-dosi</li> <li>- Non contengono propellenti</li> <li>- Vengono attivati dall'inspirazione del paziente</li> <li>- Rapida preparazione e somministrazione delle terapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le caratteristiche dell'aerosol generato dipendono dal flusso inspiratorio del paziente</li> <li>- Il paziente ha meno coscienza della dose erogata</li> <li>- Impatto relativamente elevato delle particelle in orofaringe, con rischio maggiore di effetti collaterali locali</li> <li>- Device sensibili all'umidità ambientale e a quella dell'esalato nel boccaglio</li> <li>- Disponibilità di molti diversi DPI per i diversi farmaci, con elevato rischio di errori nel loro impiego</li> </ul>