

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Aprile 2005

numero 4

IL PUNTO SU

La bronchiolite

di Marzia Lazzerini, Egidio Barbi

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste***Indirizzo per corrispondenza:** marzia_lazzerini@libero.it

TUTTE LE EVIDENZE ED I COMMENTI SULL'USO DI:

• ADRENALINA

Nella seconda parte -disponibile prossimamente

• STEROIDI

Nella terza parte -disponibile prossimamente

- BETA -2 STIMOLANTI
- SOLUZIONE IPERTONICA
- FISIOTERAPIA TORACICA

Nella quarta parte-disponibile prossimamente

- RIBAVIRINA
- IMMUNOGLOBULINE

ADRENALINA

I problemi delle metanalisi

Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(10):957-64

Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003123

Si tratta dello stesso lavoro, pubblicato con maggiori particolari come metanalisi Cochrane.

Premesse: i trial sul trattamento farmacologico della bronchiolite hanno apportato evidenze contrastanti. Gran parte del dibattito riguarda il ruolo dei broncodilatatori, il cui uso, anche se molto diffuso nella pratica clinica, rappresenta un costo aggiunto rispetto al semplice trattamento di supporto e non è privo di possibili collaterali.

Una precedente review (Kellner 2000) ha esaminato l'efficacia dei broncodilatatori nella bronchiolite, senza tuttavia valutare l'efficacia relativa di ogni tipo di broncodilatatore (salbutamolo, adrenalina, ipatropio bromuro).

L'adrenalina è considerata avere un beneficio teorico nella bronchiolite in base all'effetto alfa-adrenergico (vasocostrizione, riduzione dell'edema), in aggiunta all'effetto beta-adrenergico.

Obiettivo: confrontare l'effetto dell'adrenalina (ogni via di somministrazione) verso il placebo e dell'adrenalina verso altri broncodilatatori in bambini con meno di due anni con bronchiolite.

Metodologia**Criteri di inclusione degli studi**

- Tipo di partecipanti: tutti i bambini con bronchiolite < 2 anni.

Definizione di bronchiolite: wheezing (con o senza tosse, tachipnea, o sforzo respiratorio), associato ad evidenza clinica d'infezione virale (rinite e febbre)

- Tipo d'intervento randomizzazione tra epinefrina e placebo o tra epinefrina e un altro broncodilatatore

- Tipo di outcomes: score clinico, saturazione di ossigeno (So2%), tasso di ospedalizzazione, lunghezza del ricovero, frequenza respiratoria (FR), frequenza cardiaca (FC), e risultato dei test di funzionalità polmonare.

- Tipo di studi: Studi randomizzati controllati (indipendentemente dal linguaggio di pubblicazione).

Strategie di ricerca, di selezione, e di analisi dei dati: ricerca su CENTRAL, MEDLINE, ed EMBASE, liste bibliografiche, contatto con gli autori (identificati 114 studi). Valutazione della qualità degli studi da due autori, indipendentemente, utilizzando la scala di Jadad (sistema di valutazione validato, uno dei più utilizzati recentemente, che analizza la randomizzazione, il doppio cieco, i withdrawals ed i dropouts (ritirati), con punteggio massimo 5, NdR). Estrazione dei dati da due autori, indipendentemente, in schede standard. Per le variabili dicotomiche (es. "miglioramento") si è utilizzato un "odd-ratio" (OR). Per la comparazione di score clinici diversi i risultati di ogni studio sono stati standardizzati utilizzando la "Standardized Mean Difference" (SMD). Altre variabili continue (FR, FC, So2%) sono state convertite in "Weighted Mean Difference" (WMD) ed una WMD complessiva è stata calcolata.

Descrizione degli studi:

Sono stati selezionati 14 studi randomizzati controllati (RCT).

- Dimensione del campione: generalmente piccola (da 30 a 194 bambini).

- Setting: inpatient ed outpatient

- First time wheezers: solo 8 studi fanno riferimento a questa popolazione

- Vie di somministrazione adrenalina: aerosol (in 1 studio, sottocute)
- Dosi di adrenalina e numero di somministrazioni: NON ANALIZZATO DALLA REVIEW
- Outcomes riportati: un'ampia variabilità. La maggior parte degli outcome sono riferiti a variazioni a breve termine (FR, score clinico et)
- Scale di score clinico: sei tipi di scale differenti. Le più utilizzate sono la RDAI, la RACS, e la RDI, già validate. Due studi non riportano la scala utilizzata e due studi utilizzano scale non validate.
- Lingua di pubblicazione: in inglese eccetto due studi in turco (tradotti dagli autori della review).
- Contesto degli studi: paesi sviluppati, eccetto uno studio in India.
- Qualità degli studi: molto variabile (da 1 a 5 scala Jadad), con media 3 (qualità moderata NdR), inter-quartile da 2-3.
- Analisi per "intention to treat": chiaramente specificata solo in 2 studi, in 8 non specificata, in 4 esclusi i "withdrawals" (ritirati) dall'analisi finale.
- Sponsorizzazioni: in 3 studi da parte ditte farmaceutiche, non menzionate in 4 studi.

RISULTATI

CONFRONTO TRA ADRENALINA E PLACEBO

- INPATIENT (5 studi): Solo un outcome dei dieci individuati è a favore dell'adrenalina

Variazione dello Score Clinico 60min dopo il trattamento (SMD -0.52; 95% CI -1.00,-0.03)

- OUTPATIENT (3 studi): Quattro outcome su dieci sono in favore dell'adrenalina

Variazione dello Score Clinico a 60min dopo il trattamento (SMD -0.81; -1.56,-0.07)

Variazione nella Saturazione Ossigeno a 30 min (WMD 2.79;1.50,4.08)

Frequenza Respiratoria a 30min (WMD -4.54;-8.89-0.19)

"Miglioramento" generale (OR 25.06; 4.95,126.91)

La Frequenza cardiaca a 60 min risulta minore nel placebo (WMD 11.80; 5.20,18.40), mentre non risulta significativamente differente la FC a 30min.

La variazione nello score Clinico a 30 min, la variazione nella Saturazione Ossigeno a 60 min ed il Tasso di Ricovero, non risultano significativamente differenti.

CONFRONTO TRA ADRENALINA E SALBUTAMOLO:

- INPATIENT (4 studi): Solo un outcome dei sette individuati è a favore dell'adrenalina

Frequenza respiratoria a 30 min (WMD -5.12; -6.83;-3.41).

- OUTPATIENT(4 studi): Quattro outcome su dieci outcome individuati sono in favore dell'adrenalina

Saturazione di Ossigeno a 60 min (WMD 1.91; 0.38,3.44)

Frequenza Cardiaca a 90 min(WMD -14.00; -22.95;-5.05)

Frequenza Cardiaca at 60 min (WMD -7.76; -11.35,-4.17)

"Miglioramento" generale (OR 4.51; 1.93,10.53)

Il Tasso di Ricovero non risulta significativamente differente (OR 0.40; 0.12,1.33).

Il pallore a 30min risulta maggiore per l'adrenalina (OR 6.00; 1.33,27.00).

Non vengono riferiti effetti collaterali clinicamente rilevanti dell'adrenalina

Non è stato possibile valutare importanti fonti di eterogeneità della popolazione (first time wheezers, severità del quadro clinico, età, stage di malattia, eziologia virale) e del tipo di trattamento (tipo di adrenalina, dosi, numero di somministrazioni), per la presenza di un campione troppo piccolo per ogni sottogruppo.

LE CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

Gli autori concludono per la "bocciatura" dell'adrenalina nell'uso per i pazienti ricoverati; esistono

invece alcune evidenze che ne supportano l'efficacia per i pazienti outpatient, con effetti superiori al salbutamolo. Per la difficoltà nell'analisi per sottogruppi tuttavia i risultati sono da considerare "esploratori".

Si conclude per la necessità di ampli RCT che valutino l'uso dell'adrenalina vs placebo e vs salbutamolo tra i pz outpatient e per la necessità di sviluppare un sistema validato, affidabile e sensibile per la classificazione dei bambini con bronchiolite.

IL NOSTRO COMMENTO

Ci sembra che questo lavoro di revisione abbia molti aspetti di discussione, e riteniamo che alcune fonti di eterogeneità dovessero essere definite a priori.

1. Tipo di partecipanti

- **Età:** Sono inclusi i pazienti con età inferiore ai 2 anni. Si tratta di un limite che sta nei criteri clinici che definiscono "un bambino con bronchiolite" e che negli anni hanno determinato molta confusione nella valutazione dei risultati dei RCT rispetto alle varie terapie proposte.
- La "vera bronchiolite" è una malattia virale quasi sempre dovuta al virus respiratorio sinciziale (VRS) che riguarda il bambino piccolo (<6 mesi). Volendo essere più larghi in

una definizione di bronchiolite possiamo considerare anche i lattanti sino a 12 mesi di vita (con qualche riserva), ma sopra l'anno di vita parliamo di una altra malattia (le bronchiti asmatiformi). Nel bambino più grande la presenza di muscolo peribronchiale favorisce il broncospasmo e per tale ragione si ritiene più utile l'effetto beta-stimolante. In pratica l'impressione è che per anni si è valutata l'efficacia di farmaci per la terapia di condizioni cliniche molto diverse per patogenesi, danno polmonare e storia clinica.

- **“First time wheezer” e “recurrent wheezer”:** la distinzione tra queste due popolazioni è sostenuta da molti autori, è appare inopportuno unificare le due categorie.
- **Distinzione tra pazienti inpatient ed outpatient:** Non è chiaro il significato di questa distinzione. Le due categorie potrebbero rappresentare un “proxi” per la severità di malattia, o i bambini ricoverati potrebbero essere più resistenti al trattamento. E' possibile tuttavia anche che le due popolazioni non siano veramente distinte, e che la loro distinzione a priori sia confondente.

2. Tipo di intervento

- **Numero di somministrazioni di adrenalina:** sono molto variabili da studio a studio. Alcuni studi hanno valutato la durata dell'ospedalizzazione dopo 1 od al massimo 3 aerosol con adrenalina, mentre dall'adrenalina ci attendiamo un effetto sintomatico e short-lived.
- **Dosi di adrenalina:** le dosi di adrenalina utilizzate sono molto variabili tra studi (da 0.1 a 2 mg/kg), una distinzione sarebbe utile in tal senso. Tuttavia in uno dei trial più adeguati per numerosità e definizione della popolazione inclusa (NEJM 2003), una dose di adrenalina alta (4 ml di adrenalina al 1% in b<12 mesi), risulta comunque inefficace nel ridurre la FR e lo score clinico a 30 e 60 min (vedi dopo).

3. Tipo di outcomes

- **Score clinico:** una buona scala di score clinico dovrebbe essere informativa e riproducibile. Per almeno 4 RCT esiste il bias di scale di Score clinico non validate/non definite, mentre per essere meta-analizzati i punteggi clinici dovrebbero almeno avere la stessa qualità.

In conclusione sia la popolazione che il trattamento che il tipo di outcome degli studi appaiono molto eterogenei. Crediamo che per essere convincente una metanalisi debba poter confrontare lo stesso tipo di trattamento nello stesso tipo di popolazione. In assenza di tale possibilità rimaniamo nella necessità di ampi studi mirati.

Un largo RCT su NEJM 2003 in bambini <12 mesi sembra conclusivo; ma lo è veramente?

Wainwright C, et al A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med 2003; 349(1):27-35

Questo RCT è già incluso nella revisione Cochrane, ma per le sue caratteristiche, ovvero numerosità del campione, inclusione solo di una popolazione di bambini <12 mesi, scelta di outcome “forti”, merita un commento a parte.

Si tratta di uno studio randomizzato controllato, in doppio cieco, che compara tre dosi da 4 ml di adrenalina all'1% sommi-

nistrati in aerosol ad intervalli di quattro ore vs un uguale somministrazione di placebo (soluzione salina) in 194 bambini di età <12 mesi ricoverati in quattro ospedali del Queensland, Australia.

Risultati:

- Non c'è differenza significativa tra i due gruppi nella durata dell'ospedalizzazione (58.8 h vs 69.5h, P=.16) o nel tempo necessario perché il bambino sia dimissibile (46.5 h vs 47.7 h, P=.86).
- Nei lattanti che hanno necessitato di terapia di supporto con ossigeno e fluidi EV (ovvero i bambini con bronchiolite “severa”), il tempo necessario per la dimissione risulta significativamente più lungo nei bambini trattati con adrenalina che nei trattati con placebo: 135 h (96-191) vs 82 h (62-103), P=0.02. (La differenza invece non è significativa per i bambini che non hanno ricevuto ossigeno e/o terapia EV).
- La necessità di ossigeno all'ingresso dimostrata la maggiore correlazione con la definizione di gravità di malattia (P<0.001) e il maggiore effetto predittivo rispetto la durata dell'ospedalizzazione e il tempo necessario perché il bambino sia dimissibile (P<0.001).
- Non c'è differenza tra la FR, Pressione Arteriosa e Score Respiratorio tra prima, e a 30 e 60 minuti dopo ogni trattamento (solo a 30min dopo il primo trattamento i bambini in adrenalina dimostrano FR minori, P 0.04).
- La Frequenza Cardiaca è significativamente aumentata dopo ogni aerosol con Adrenalina: media 151 bpm (147-156) vs 138 bpm (134-142) , P<0.001.

LE CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

Gli autori concludono per la “ bocciatura” dell'adrenalina nell'uso per i pazienti ricoverati

IL NOSTRO COMMENTO

L'articolo esce accompagnato da un editoriale a cura di Wohl e Chernick, che per primi hanno postulato l'efficacia dell'adrenalina nella bronchiolite (Wohl MEB, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1978;118:759-781). In generale nell'editoriale e in altri commenti appare come un articolo decisivo per la bocciatura dell'adrenalina, dopo oltre vent'anni d'utilizzo (Kellner, J. D. Review: commonly used pharmacological treatments for bronchiolitis in children do not seem to be effective. Evid Based Med 2004;9:141-141). Una novità clinica importante per un farmaco di così vasto utilizzo (da una sorveglianza Europea su 88 centri pediatrici 54 utilizzano broncodilatatori; in Canada la percentuale sale al 68-96%, in Australia all'88%).

Altri autori (Sanchez J Ped 2004; 144: 137) tuttavia sottolineano possibili fonti di bias, che crediamo condivisibili

- Tempo di arruolamento dei pazienti: i pazienti sono stati assegnati al trattamento entro 24 ore dall'ammissione, non direttamente in pronto soccorso

- Età: studi precedenti, anche se di minori dimensioni, hanno dimostrato maggiore efficacia dell'adrenalina in pazienti < 6 mesi, con riduzione della FR, score clinico, e tempi di ospedalizzazione. (Sanchez I, et al V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. J Pediatr 1993;122:145-151- Bertrand P et al. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 2001;31:284-288)
- Durata del trattamento: l'effetto atteso dell'adrenalina è sintomatico e a breve termine, ovvero ci attendiamo che allievi il quadro clinico, ma non alteri necessariamente la storia naturale della malattia nel senso di durata della stessa. La scelta, fatta a priori dagli autori, di scegliere un "outcome forte" per misurare l'efficacia di un "pacchetto" di tre aerosol vuole proprio dimostrare l'assenza di un miglioramento clinico sostanziale nei bambini trattati, ma rimane discutibile. Da valutare l'efficacia di più aerosol somministrati a minore distanza.

Tuttavia rimane difficile non prendere atto che l'adrenalina, anche a dosi molto alte, non sembra avere un effetto immediato sulla dinamica respiratoria (FR e Score clinico). Allo stesso modo non c'è differenza sul fabbisogno di ossigeno (anche se non è specificato quando i bambini hanno bisogno d'ossigeno, ed anche questo parametro, fatti i 3 aerosol, potrebbe dipendere dalla storia naturale della malattia dopo le prime 9 ore).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali maggiori, non sono invece stati evidenziati su una popolazione di circa 100 bambini (lieve aumento della pressione arteriosa).

Non funziona proprio? Siamo certamente più scettici.

Rimane da valutare l'efficacia dell'adrenalina un campione adeguatamente grande di bambini <6 mesi, da trattare con aerosol ad intervalli brevi, stratificati per forma moderata e severa, ed anche, idealmente, per presenza o meno di "fischio".

Quali ricadute per la pratica?

Poche a dire il vero. Nel corso degli anni si è passati attraverso giudizi personali, opinioni di esperti e risultati di RCT molto diversi e con conclusioni spesso completamente opposte. Da un iniziale entusiasmo, ad un successivo bisogno di definizione del profilo di sicurezza (in particolare per un uso ambulatoriale) ad un recente scetticismo sull'efficacia. Parliamo di una efficacia "misurabile" e clinicamente rilevante. Di certo l'adrenalina non sembra modificare alcuni parametri importanti della storia clinica della bronchiolite. Quello che è ancora più sicuro è che finora abbiamo studiato un farmaco per la cura di patologie diverse in bambini diversi (bronchiolite, bronchite asmatiforme, bambini con età <6 mesi, bambini con età tra 20-24 mesi etc). La conseguenza è che possiamo ancora attenderci atteggiamenti diversificati nella pratica, ma con una sicurezza in più: la bronchiolite non si "cura" con l'adrenalina.

Rimandiamo alle prossime puntate per una visione di insieme del problema.