

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Settembre 2005

numero 7

IL PUNTO SU

La bronchiolite

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 prima parte - Medico e Bambino, pagine elettroniche; Apr. 2004, 8(4)

Nella seconda parte

- Steroidi

Nella terza parte - disponibile prossimamente

- Beta-2 stimolanti
- Soluzione ipertonica
- Fisioterapia toracica

Nella quarta parte - disponibile prossimamente

- Ribavirina
- Immunoglobuline

STEROIDI

Le metanalisi negano un'efficacia clinicamente rilevante

Abbiamo rilevato in letteratura 4 metanalisi, non altri RCT recenti. Le metanalisi si riferiscono per la maggior parte all'uso degli steroidi sistemici.

METANALISI 1

Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105(4):E44

Include 6 studi, relativi solo all'uso di steroidi sistemici.

Risultati: durata dell'ospedalizzazione e durata dei sintomi

Nel complesso i bambini che hanno ricevuto gli steroidi hanno una durata dell'ospedalizzazione e dei sintomi più breve (risparmio 0.43 giorni, IC 95% -0.81 a -0.05 giorni) (Figura 1). Tuttavia l'analisi secondaria che valuta i 5 studi in cui vengono descritti chiaramente i metodi di randomizzazione, i 5 trial che misurano la durata dell'ospedalizzazione, e i 4 trial che escludono i bambini con precedente wheezing, conclude per una differenza non significativa (rispettivamente -0.43 giorni, IC 95% -1.05 a +0.18; -0.35 giorni, IC 95% -0.84 a +0.14; -0.29 IC 95% -0.71 a +0.13) (Tabella 1)

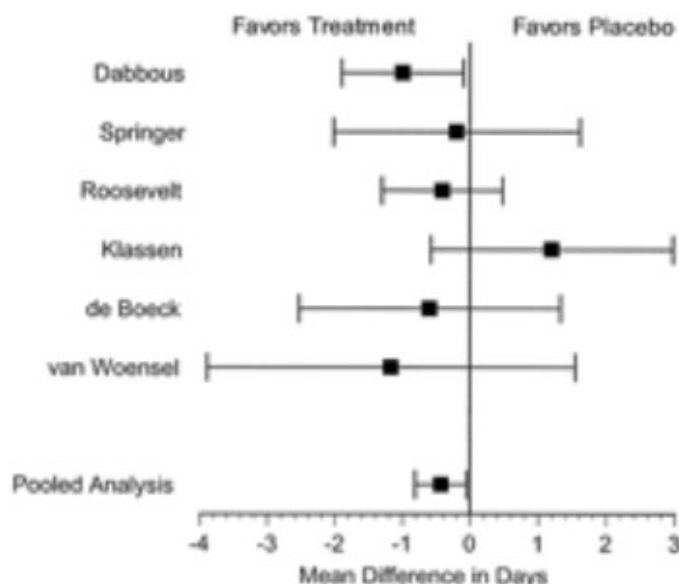


Figura 1. Differenza media nella durata ospedalizzazione e durata sintomi.

Analysis Performed	Mean*	Lower CI	Upper CI	P Value	Number of Studies	Included
All studies, pooling LOS and DOS	-.43 d	-.81	-.05	.03	6	Dabbous, de Boeck, Klassen, Roosevelt, Springer, van Woensel
Only studies for which randomization methods were clearly identified	-.35 d	-.84	.14	.17	4	de Boeck, Klassen, Roosevelt, van Woensel
Studies which measure LOS only	-.43 d	-1.05	.18	.17	5	Dabbous, de Boeck, Klassen, Springer, van Woensel
Only studies which clearly exclude patients with previous wheezing	-.29 d	-.71	.13	.18	4	de Boeck, Klassen, Roosevelt, Springer

* A negative mean favors treatment; a positive mean favors the placebo.

Risultati: score clinico: Valutato in 3 trial, i risultati a 24 ore favoriscono lo steroide (differenza media standardizzata con diminuzione dello Score -1.6 punti, IC 95% -1.9 a -1.2)

(NdA: per confrontare Score Clinici è stata fatta una media standardizzata, che tuttavia è difficile da interpretare come rilevanza clinica, poiché non sono espressi gli intervalli di riferimento)

METANALISI 2

Lozano JM Bronchiolitis. Clin Evid. 2004;(12):370-84

Include la precedente review, 6 RCT addizionali e 5 RCT successivi, relativi a steroidi sistemici ed inalatori.

Risultati: benefici

Viene riportata la precedente metanalisi (Garrison 2000), ma solo in relazione all'analisi secondaria, statisticamente non significativa per efficacia dello steroide (vedi sopra). Non è ben chiara la rilevanza del beneficio sullo score clinico in relazione al fatto che diverse scale vengono comparate tra loro (NdA: e non viene citata l'ampiezza della scala standardizzata). Tutti i 6 RCT addizionali e 3 su 5 RCT successivi non riscontrano un vantaggio dello steroide sugli score clinici e, nell'unico studio in cui si osserva un miglioramento dello score, questo è osservabile ad un'unica rilevazione. (Tabella 2)

Ref.	Allocation / Blinding	Intervention	Number of Children	Outcome	Results
30	Random / blinded	Nebulized budesonide	40	Clinical score and condition at 6 months	No benefit
31	Random / blinded	Prednisolone / methylprednisolone	147	Hospital stay; supportive measures in hospital; condition at 1 month and 1 year after discharge	No benefit
32	Random / blinded, factorial design	Desamethasone / placebo; Salbutamol / placebo	32	Clinical score and hospital stay	No benefit
34	Random / blinded	Prednisolone	95	Duration of illness after hospitalization	No benefit
35	Random / blinded	All had salbutamol; prednisone	38	Clinical score; oxygen saturation; condition at 7 days and 2 years later	No benefit
37	Random / blinded	Betamethasone	297	Nine respiratory tract signs; fever and complications after admission	No benefit
37	Random / blinded	All children received salbutamol (oral or inhaled) prednisolone	48	Bronchiolitis score at day 2	Transient effect only on day 2
33	Random / blinded	Budesonide	161	Hospital stay; time taken to be symptom free; readmission rates; GP consultation	No benefit
38	Random / blinded	Oral dexamethasone	70	Clinical score and admission rate	Improvement in clinical score and admission rate
39	Random / blinded	iv dexamethasone / placebo	41	Number ventilator, ICU, or hospital days	No benefit
40	Random / blinded	iv dexamethasone	82	Duration of mechanical ventilation	No benefit

GP, general practitioner; ICU, intensive care unit; Ref, reference

Risultati: effetti a lungo termine dello steroide

Vengono inclusi 3 piccoli trial con lungo follow-up (3 anni), che hanno valutato, con intervista telefonica, gli effetti dello steroide nella prevenzione degli episodi di wheezing successivi alla bronchiolite. Due di questi trial non riportano alcuna efficacia dello steroide, il terzo trial è uno studio in aperto con vari problemi metodologici.

Risultati: effetti collaterali

Non vengono descritti negli studi inclusi.

METANALISI 3

King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:127-37.

Include 5 RCT su steroidi orali (1 RCT addizionale con follow-up a 5 anni), 2 RCT su steroidi parenterali, 6 RCT su steroidi inalatori. I risultati sono riportati come descrizione dei singoli studi.

Risultati: steroidi orali (Tabella 3)

- Tasso di ospedalizzazione: valutato in 2 studi su 6, con beneficio dello steroide in uno studio (nel secondo RCT non è specificato se i risultati sono statisticamente significativi).
- Durata dell'ospedalizzazione: valutata in 2 studi su 6: in uno studio non efficacia dello steroide, nel secondo efficacia solo nel gruppo di pazienti ventilati (senza efficacia sullo score clinico).
- Score clinico: valutato in 5 studi su 6: non efficacia in 4 studi, nel quinto efficacia solo al 2° giorno, ma non al 3° e 6°, nel sesto efficacia solo per i pazienti non ventilati.

Risultati: steroidi parenterali (Tabella 3)

Nei 2 studi sul desametasone EV e IM non si osserva un beneficio dello steroide né sulla durata dell'ospedalizzazione né sulla durata dei sintomi.

Risultati: steroidi inalatori (Tabella 3)

Questi studi sono in media di qualità inferiore a quelli sugli steroidi orali e parenterali. Lo steroide inalatorio è stato somministrato per un intervallo variabile tra 2 settimane e 3 mesi, e gli outcome sono stati valutati ad intervalli più lunghi rispetto agli studi sugli steroidi sistemici. In pratica si va a valutare se l'uso degli steroidi inalatori è in grado di prevenire il broncospasmo e/o la tosse che possono seguire ad un episodio di bronchiolite.

Dei 6 studi 5 valutano come steroide la budesonide, uno il fluticasone. Uno degli studi sulla budesonide (Kajosaari 2000) ha osservato una minore necessità di terapia sintomatica a 2 anni dall'entrata nello studio per il gruppo che ha usato la budesonide per 2 mesi vs il gruppo che ha usato la budesonide per 7 gg. Nessun altro degli studi sulla budesonide ha dimostrato l'efficacia del trattamento. Inoltre in due studi viene osservato un peggioramento nel gruppo trattati, misurato come "wheeze" o tosse ad 1 anno o tasso di riammissione a 6 mesi.

Un piccolo studio sul fluticasone somministrato per 3 mesi ha dimostrato una diminuzione nella tosse notturna a 3 settimane rispetto ai non trattati, ma non vi è differenza sulla tosse complessiva ed il wheezing a 3, 6, 12 o 24 settimane.

Risultati: effetti collaterali (Tabella 3)

Non descritti nella maggior parte degli studi. In uno dei 2 studi sugli steroidi parenterali (desametasone) la valutazione del sangue nelle feci rileva 2/65 episodi nei trattati vs 1/53 nei non trattati. Uno degli studi sugli steroidi inalatori (fluticasone) rileva 2 casi di candidasi orale nei 20 trattati vs 0/21 non trattati. Uno studio sulla budesonide inalatoria a lungo termine non rileva differenza sulla velocità di crescita a 6 mesi.

Source	Quality Category	Intervention and comparison	Patients, No.*	Primary Outcomes	Significant Outcomes Differences	Adverse Effects Reported
Oral Corticosteroids						
Berger et al. 1998	Good	Prednisone vs. Placebo	38	Hospitalization	25% in prednisone group vs 11% in placebo group; no P value given	Not reported
Goebel et al. 2000	Good	Prednisolone + albuterol vs. placebo + albuterol	48 (32 with complete data)	Clinical score; Clinical score on days 0, 2, 3 and 6	None; Both groups improved on day 2 compared with day 0 only	1 child jittery in prednisolone + albuterol group; resolved after reduction in albuterol dose
Klassen et al. 1997	Excellent	Dexamethasone vs placebo	67	Duration of hospitalization, readmission and need for outpatient treatment; Clinical score change from baseline at 12, 24, 36, 48 and 60 h	None	Not reported
Schuh et al. 2002	Excellent	Dexamethasone vs placebo	67	Rate of hospitalization; Clinical score from baseline to day 7	Lower in dexamethasone group (19% vs 44%); None	Not reported
van Woensel et al. 1997	Fair	Prednisolone vs placebo	27 completed 5-y study	Transient, persistent, or late-onset wheezing at age 5 y	None	None observed
van Woensel et al. 2000	Good	Prednisolone vs placebo	53	Duration of hospitalization in: ventilated patients; non ventilated patients; Clinical score in nonventilated patients	Fewer days in prednisolone group; None; Improved in prednisolone group	1 death unrelated to intervention
Parenteral corticosteroids						
de Boeck et al. 1997	Fair	Dexamethasone vs placebo	29	Duration of hospitalization; Clinical score	None; None	Not reported
Roosevelt et al. 1996	Good	Dexamethasone vs placebo	118	Time to resolution; Duration of oxygen therapy	None; None	Occult blood in stool seen in both groups, 2/65 (treatment) vs 1/53 (placebo)
Inhaled Corticosteroids						
Cade et al. 2000	Good	Nebulized budesonide vs vehicle placebo	161	Duration of hospitalization; Readmission for respiratory illness within 12 mo; Coughing/wheezing episodes at 12-mo follow-up	None; None; None	Not reported
Fox et al. 1999	Fair	MDI budesonide vs placebo	49	Wheezing/coughing symptoms at 1, 2, 6 and 12 mo; Hospitalization in 12 mo	Worsened for budesonide group at 12 mo; None	Mild cough and wheeze in 1 child in budesonide group; 1 admission for viral gastroenteritis in placebo group
Kajosaari et al. 2000	Poor	Inhaled budesonide x 7 d vs inhaled budesonide x 2 mo vs symptomatic usual treatment	109	Need for asthma inhalation therapy at 2 y	Budesonide groups had less need (37% in symptomatic treatment vs 18% in budesonide for 7 days vs 12% in budesonide for 2 mo groups)	Not reported
Reijonen et al. 1996	Fair	Inhaled budesonide vs inhaled cromolyn sodium vs no treatment control	92	Days of symptomatic wheezing at 1 vs 4, 5 vs 8, 9 vs 16 and 13 vs 16 wk	None	Not reported

Richter and Seddon 1998	Good	Nebulized budesonide vs placebo	40	Days on oxygen; Prevalence of wheezing and use of bronchodilators during 6-mo follow up; Duration of hospitalization; Hospital readmission for respiratory problems	None; None; None; More readmissions in budesonide group	Median growth 0.43 cm/wk (budesonide) vs 0.47 cm/wk (placebo); P = .16
Wong et al. 2000	Good	MDI fluticasone propionate vs placebo	41	Overnight oxygen saturation; Night cough episodes at 3, 6, 12, 24 and 36 wk; Parent-reported symptom frequency	None; Better for fluticasone group at 36 wk only; None	Oral candidiasis in 2 fluticasone group patients

Abbreviations: MDI, metered dose inhaler; * number of patients completing the study

METANALISI 4

Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004878. DOI: 10.1002/14651858.CD004878.

13 RCT sugli steroidi sistemici, di cui tutti gli studi inclusi in Garrison 2000, per 1198 bambini totali.

Caratteristiche degli studi e dei pazienti inclusi

- Età bambini: da 0-30 mesi
- Test per VRS: in 10 studi (incidenza di VRS positivi tra 6-100%)
- Bambini con precedenti episodi di wheezing: questa informazione è riferita in 10 studi, solo 7 studi fanno riferimento a popolazione di "first time wheezers"
- Setting: unità di ricovero pediatriche (10 studi) e pronto soccorso (3 studi)
- Tipi, dosi, durata steroidi:
 - in 5 studi desametasone (OS, EM, EV), dosi 0.1-1 mg/kg/die, per 3-4 gg
 - in 5 studi metilprednisone, prednisolone o prednisone, dosi tra 0.5-1.5 mg/kg/die, durata tra 2 e 7 giorni
 - in uno studio idrocortisone in infusione continua a 1 mg/kg/ora
 - in uno studio il betametasone IM tra 0.5 a 1 mg/5 lbs per 3 gg
- Dimensione del campione: molto variabile (da 29 a 297 bambini)
- In uno studio sono inclusi anche pazienti in ventilazione meccanica, che sono stati esclusi dalla metanalisi
- Intervento di controllo: placebo o soluzione fisiologica, in uno studio è stato usato il chinino
- Co-interventi: terapia di supporto (ossigeno, fluidi) in tutti gli studi. In 8 studi broncodilatatori (salbutamolo eccetto in uno studio adrenalina). In 2 studi non vengono riportati i co-interventi
- Outcomes riportati: durata dell'ospedalizzazione, durata dell'episodio, score clinico. In alcuni studi altri outcome minori come la frequenza respiratoria, la saturazione dell'emoglobina, l'impressione generale del medico sul bambino, il numero di ritorni e di seconde ospedalizzazioni
- Qualità degli studi: 8 studi con punteggio tra 4-5 alla scala Jadad, 2 studi con punteggio 3-5, uno studio 3-4, uno studio 2-3

Sponsorizzazioni: non menzionato nella metanalisi.

Risultati

Durata dell'ospedalizzazione (7 studi): non differenza significativa tra steroidi e placebo (differenza media -0.38 giorni, IC 95% -0.81 a +0.05).

Analisi per sottogruppi:

- Bambini RSV positivi vs RSV negativi
- Bambini <12 mesi vs >12 mesi
- First time wheezers vs recurrent wheezers
- Dosi prednisone od equivalenti tra 0.1-2 mg/kg/gg vs >2 mg/kg/gg
- Dosi totali di prednisone od equivalenti durante il trattamento <6 mg/kg vs 6-30 mg/kg
- Effetto statisticamente non significativo in tutti i sottogruppi, eccetto che:
 - nei RSV positivi (differenza media pesata -0.76; IC 95% -1.11 a -0.24) (Tabella 4)
 - per dosi totali di prednisone equivalente >6 mg/kg (differenza media pesata -0.46, IC 95% -0.9 a -0.03) (Tabella 5)

Clinical Score al terzo giorno (8 studi): non differenza significativa tra steroidi e placebo (differenza media standardizzata -0.20 giorni, IC 95% -0.73 a 0.32).

Analisi per sottogruppi (come sopra + sottogruppo aggiuntivo, ovvero pz ospedalizzati vs gruppo misto ospedalizzati e non ospedalizzati):

- Effetto statisticamente non significativo in tutti i sottogruppi.
 - Frequenza respiratoria (6 studi) e saturazione emoglobina (3 studi): non differenza significativa tra steroidi e placebo
 - Co-interventi (ossigeno, fluidi, broncodilatatori) usati similmente tra gruppi trattamento e placebo (11 studi)
 - Tasso di ospedalizzazione (3 studi): non differenza significativa tra steroidi e placebo (OR 1.05, IC 95% 0.23 a 4.87)
 - Tasso di ritorni per seconda visita in ospedale (3 studi): differenza significativa tra steroidi e placebo solo in 1 studio
 - Tasso di riammissione in ospedale (6 studi): non differenza significativa tra steroidi e placebo
 - Effetti collaterali (1 solo studio):
 - * tremori in 2 pz trattati in concomitanza con salbutamolo inalatorio
 - * sangue occulto nelle feci 2/65 trattati con desametasone EV vs 1/53 in placebo

Review: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children
 Comparison: 01 Corticosteroids versus Placebo
 Outcome: 01 Length of stay - RSV

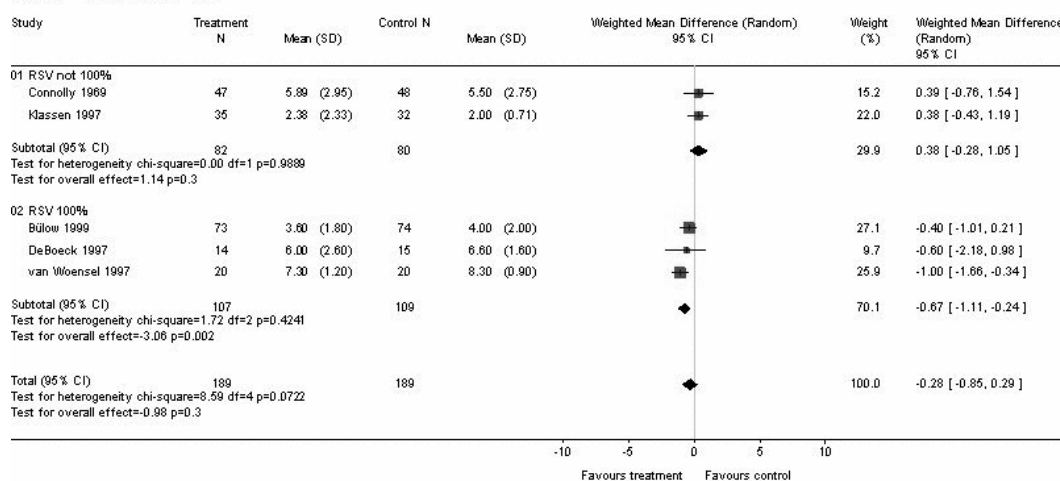


Tabella 4.

Review: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children
 Comparison: 01 Corticosteroids versus Placebo
 Outcome: 05 Length of stay - Total steroid dose per illness

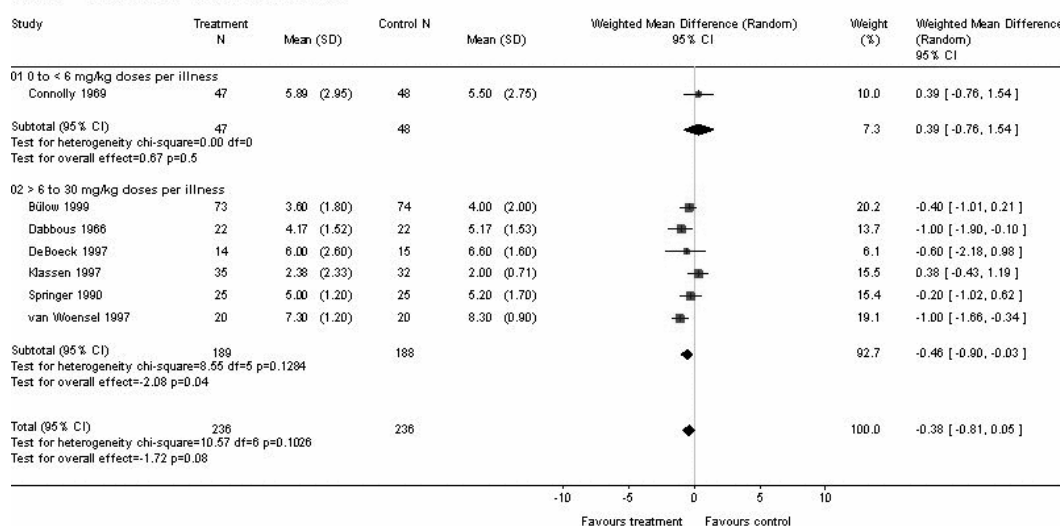


Tabella 5.

LE CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

Il trattamento dei bambini con bronchiolite rimane problematico. Teoricamente gli steroidi potrebbero essere di beneficio riducendo la componente infiammatoria dell'infezione virale nelle basse vie aeree, in particolare se utilizzati in fase precoce, prima dell'avvenuta necrosi cellulare.

Tuttavia i risultati di questa revisione non mostrano la chiara efficacia dello steroide sistemico rispetto al placebo. L'efficacia degli steroidi sembra essere molto limitata, ovvero nei termini di risparmio medio possibile di 0.38 giorni (9 ore) di ospedalizzazione per ogni episodio. È discutibile che questa efficacia sia clinicamente rilevante. Non sembra inoltre esserci nessun vantaggio sugli altri parametri, ovvero lo score clinico, la saturazione di ossigeno, etc.

Nell'analisi per sottogruppi si sono valutate alcune ulteriori ipotesi. Ci si aspettava una differenza significativa per bambini più grandi (>12 mesi), con wheezing ricorrente, in ba-

se all'opinione generalmente riconosciuta dell'efficacia degli steroidi nell'asma. Tuttavia tale efficacia non è stata dimostrata, anzi c'è un trend di maggiore efficacia nei bambini <12 mesi.

Si è osservata una efficacia significativa sulla durata dell'ospedalizzazione nei bambini RSV positivi. Tale evidenza è in contrasto con quanto precedentemente ipotizzato dagli autori in base a limitati dati ottenuti in vitro (Thomas 2002), ovvero che bambini RSV positivi risponderebbero meno agli steroidi rispetto ai bambini con malattia di altra eziologia virale.

Nel gruppo trattato con dose giornaliera elevata (>2 mg/kg/die di prednisone equivalente) non si osserva un'efficacia significativa, a negare un effetto dose-dipendente per tali dosi. In contrasto, nel sottogruppo trattato con dose totale di steroide >6 mg/kg si osserva un effetto significativo dello steroide, come per un'efficacia dose-dipendente. Tuttavia questi risultati vanno valutati con cautela visto il piccolo

numero di studi in ogni gruppo, l'eterogeneità di tipi e dosi e durata della terapia steroidea. Nell'analisi inoltre non si prendono in considerazione le differenze farmacologiche dei diversi tipi di steroide, per esempio la vita media del prednisone è significativamente più breve di quella del desametasone.

L'eterogeneità degli studi merita un commento. In realtà nessuno studio è comparabile per tipo di popolazione, interventi adottati e misure di outcome. I due studi che valutano il desametasone ad alte dosi (1 mg/kg/die per 1-3 giorni) riportano risultati in evidente contrasto: negativi in uno studio (Roosevelt 1996); estremamente positivi nel secondo (Schuh 2002), con effetto drammatico sul tasso di ospedalizzazione (7/36 dei trattati vs 15/34 non trattati) e diminuzione dello Score Clinico a 4 ore. Tuttavia anche in questo ultimo studio c'è contrasto tra il beneficio sul tasso di ospedalizzazione e sullo score clinico, e l'assenza di beneficio sulla frequenza respiratoria e la saturazione di ossigeno (misurata sempre a 4 ore, come lo score clinico).

Lo studio di Van Woensel (Van Woensel 1997, bambini <1 mesi, tutti VRS positivi) è unico per differenza di effetto tra i gruppi (a favore dello steroide). È da sottolineare comunque che i tassi di ospedalizzazione in questo studio sono assai maggiori di quelli riportati in studi anche dello stesso anno (Klassen 1997).

Esistono inoltre incertezze relative agli outcome. La durata dell'ospedalizzazione è l'outcome principale, ma i criteri di ospedalizzazione non vengono definiti in alcun studio. Vengono utilizzati 8 differenti score clinici, nessuno testato per validità, accuratezza, riproducibilità, anche se l'RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument) ha dimostrato una buona riproducibilità. Inoltre gli Score sono stati misurati ad intervalli di frequenza molto diversi (da ogni 30 minuti ad 1 volta al giorno). Manca una misura che esprima la rilevanza clinica dello score (valore predittivo verso durata dell'ospedalizzazione, necessità di ossigeno, migliore alimentazione etc).

Infine alcune ricerche (Weinberger 2003) hanno fatto ipotizzare che gli steroidi possano esprimere il massimo di efficacia nella fase iniziale della malattia, prima della necrosi cellulare.

Pochi studi hanno osservato sistematicamente gli effetti collaterali degli steroidi nei bambini con bronchiolite. Si deve quindi fare riferimento ad altri studi, dai quali sembra che il rischio di effetti collaterali sia comunque basso.

In relazione all'uso diffuso di steroidi nei bambini con bronchiolite ulteriori studi dovrebbero essere condotti. Per una adeguata valutazione dell'effetto e per un'analisi di sottogruppi sono attesi larghi campioni di studio. Un'attenzione alla durata di malattia potrebbe chiarire ulteriori dubbi. L'analisi dei benefici nei bambini con fattori di rischio per asma e atopia andrebbe inclusa nell'analisi per sottogruppi. Andrebbero standardizzate le definizioni di outcome (in particolare i criteri per "ricovero" e "dimissione" e per l'utilizzo di interventi accessori e sintomatici). Gli effetti collaterali andrebbero valutati sistematicamente. Le misure di outcome dovrebbero essere scelte per rilevanza clinica e validità.

In assenza di evidenze sufficienti gli steroidi non sono al momento indicati per i bambini affetti da bronchiolite.

IL NOSTRO COMMENTO

La metanalisi della Cochrane è senz'altro la più completa, per il numero di studi valutati ed in particolare per le diverse variabili di popolazione e trattamento considerate. Ci sembra di poter aggiungere poco al commento degli autori. Rispetto alla metanalisi sull'adrenalina nella bronchiolite (Il punto su, La Bronchiolite 1° parte) in questa revisione viene fatta un'analisi per sottogruppi abbastanza soddisfacente, dalla quale non emergono differenze statisticamente (e clinicamente) significative. Rimangono aperti numerosi dubbi ed in particolare quelli relativi all'effetto dose dipendente degli steroidi. Che gli steroidi siano più efficaci in fase precoce di malattia è un'ipotesi speculativa, ancora completamente da verificare. Un ampio studio multicentrico per valutare l'efficacia dello steroide era già stato auspicato da Garrison et al come conclusione della prima revisione nel 2000. Si è calcolato che tale studio, per avere una potenza necessaria, dovrebbe coinvolgere almeno 720 bambini. Ne vale davvero la pena?