

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Dicembre 2006

numero 10

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Gli Steroidi Inalatori, anche se iniziati nei primi anni di vita, non modificano la storia naturale dell'asma bronchiale

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma

Abstract

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske Jr RF, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. N Engl J Med 2006;354:1985-1997. Studio PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids).

DOMANDA

Nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente, ad alto rischio di sviluppare sintomi asmatici durante gli anni della scuola (in quanto positivi all'Indice Predittivo per l'Asma modificato) un trattamento di due anni con fluticasone propionato è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza di sintomi asmatici e nel migliorare la funzionalità respiratoria durante il terzo anno di osservazione?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR), stratificato per centro clinico e per età, a blocchi.

Occultamento della lista: eseguito.

Mascheramento: lo studio è stato effettuato in doppio cieco (investigatori, pazienti, valutatori degli eventi).

Periodo di follow-up: 3 anni.

Sede: multicentrico, 5 Centri Clinici Universitari degli Stati Uniti.

PARTECIPANTI

285 bambini (53% bianchi non-ispatici, 13% negri, 19% ispanici, 38% femmine, età media 3 anni), che avevano avuto negli ultimi 12 mesi almeno 4 episodi di broncospasmo (di cui almeno 1 diagnosticato da un medico) e nei quali era presente un Indice Predittivo per l'Asma Modificato (mAPI) positivo [presenza di uno dei fattori maggiori di rischio (anamnesi nei genitori positiva per asma, storia personale di dermatite atopica, sensibilizzazione ad almeno un aeroallergene) o di due dei tre fattori minori di rischio (sensibilizzazione allergica al latte, uova o arachide, broncospasmo non legato a raffreddori, eosinofilia > 4%)]. Inoltre i pazienti non dovevano aver ricevuto > 4 mesi di trattamento con steroidi inalatori prima dell'arruolamento e non avevano dovuto neppure usarli durante il mese di run-in.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere: I gruppo (n=143) fluticasone propionato spray orale 2 puff (1 puff = 44 µgr) X 2 /die o II gruppo (n=142) placebo tramite aerocamber con maschera X 2 anni (periodo di trattamento). Seguiva poi un periodo di osservazione di un anno. Durante il primo periodo, in caso di riacutizzazioni d'asma erano previsti la somministrazione di albuterolo sotto forma di spray orale 2 puff (1 puff= 90 µgr) o di fiale X aerosol (2.5 mg) tramite nebulizzatore e un ciclo di prednisolone orale X 4 giorni, in base ad un piano d'azione scritto concordato. Se i bambini sviluppavano sintomi persistenti o richiedevano 4 cicli di cortisonici orali in 12 mesi veniva aggiunto alla terapia il montelukast 4 mg X 1 per os e in caso di ulteriore controllo inadeguato, o di necessità di ricovero, fluticasone propionato in aperto (110 µgr/puff, 1 puff X 2 /die) o altri farmaci a discrezione del medico, secondo un protocollo a gradini, che veniva mantenuto X 2 mesi.

EVENTI CONSIDERATI

L'evento primario considerato è stato la differenza fra il gruppo fluticasone e il gruppo placebo nella proporzione di giorni liberi da episodi di wheezing durante l'anno di osservazione (definiti come giorni nei quali non erano presenti sintomi di asma, non venivano effettuate visite non previste o ricoveri dovuti all'asma e non venivano usati farmaci supplementari per l'asma, incluso albuterolo prima dell'esercizio fisico). Gli eventi secondari erano rappresentati, sia durante il periodo di trattamento, sia durante quello di osservazione, dalla percentuale di eosinofili ematici, dal numero di cicli di cortisonici sistemici effettuati e dall'intervallo di tempo fino al momento del loro utilizzo, dalle differenze nella funzionalità respiratoria tra i due gruppi (reattanza e resistenza delle vie aeree) misurate con l'oscillometro ad impulsi.

Il numero di giorni liberi da episodi, le riacutizzazioni e l'uso di farmaci aggiuntivi sono stati valutati sia mediante contatto diretto con i genitori (attraverso telefonate eseguite ogni 2 mesi e visite di controllo effettuate ogni quattro mesi, nelle quali si richiedevano informazioni relative allo stato di salute dei bambini nelle ultime 2 settimane), sia rivedendo le note scritte nelle quali venivano registrati tutti i medicinali assunti).

Altri eventi secondari valutati sono state le differenze nelle altezze raggiunte, misurate con lo stadiometro di Harpenden e qualsiasi eventuale reazione avversa registrata.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Il 90% dei pazienti ha completato lo studio, l'analisi è stata condotta secondo il principio "Intention To Treat" (ITT). L'aderenza al trattamento (definita dalla percentuale di giorni nei quali veniva assunta la dose di medicinale prescritta), valutata con un apparecchio elettronico applicato all'erogatore dei farmaci, è risultata del 71%.

PRINCIPALI RISULTATI

Anno di osservazione

Dopo la sospensione del trattamento durato due anni, non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo fluticasone e quello placebo riguardo alla percentuale di giorni liberi da sintomi di asma, alla frequenza di riacutizzazioni che richiedevano l'uso dei corticosteroidi sistemici, alla frequenza di utilizzo del montelukast e dei broncodilatatori, dei ricoveri in ospedale e di visite non programmate per asma e alle misure di funzionalità respiratoria (reattanza e resistenza delle vie aeree misurate con l'oscillometro) (*Tabella 1*). Il gruppo assegnato a ricevere fluticasone ha assunto questo trattamento in forma aggiuntiva in aperto per un numero statisticamente inferiore di giorni. Alla fine di questo periodo il gruppo attivo ha presentato una riduzione di 0.7 cm rispetto a quello placebo relativamente all'altezza (questa differenza è dovuta al rallentamento della crescita riscontrato soprattutto durante il I anno di trattamento).

Eventi	Fluticasone	Placebo	p
Giorni liberi da sintomi di asma (%)	86.8% (IC 95% da 81.2 a 90.9)	85.9% (IC 95% da 79.9 a 90.3)	0.78
Uso supplementare di fluticasone (n.gg/anno)	20.1 (IC 95% da 16.5 a 24.6)	27.0 (IC 95% da 22.5 a 32.7)	0.007
Riacutizzazioni che richiedevano un ciclo di cortisone sistemico /bambino/anno	0.85 (IC 95% da 0.71 a 1.03)	0.82 (IC 95% da 0.68 a 1.00)	0.78
Visite non programmate /bambino/anno	1.08 (IC 95% da 0.91 a 1.29)	0.88 (IC 95% da 0.72 a 1.07)	0.11
Ricoveri per asma /100 bambini/anno	0.76 (IC 95% da 0.11 a 5.38)	1.54 (IC 95% da 0.39 a 6.15)	0.55
Uso dei broncodilatatori n. giorni/anno	18 (IC 95% da 14.4 a 21.6)	18 (IC 95% da 14.4 a 21.6)	0.73
Uso del montelukast n.giorni/anno	22.2 (IC 95% da 18.3 a 27.3)	25.8 (IC 95% da 21.3 a 31.2)	0.22

Abbreviazioni: IC 95% = Intervallo di Confidenza al 95%.

PERIODO DI TRATTAMENTO DI DUE ANNI

Durante questo periodo il gruppo fluticasone ha presentato rispetto al placebo, in maniera significativa, una percentuale significativamente maggiore di giorni liberi da episodi di wheezing, un numero inferiore di riacutizzazioni che richiedevano l'impiego di cortisonici sistemici, un minor utilizzo

di fluticasone e di montelukast aggiuntivi ed una significativa riduzione in valori assoluti della reattanza e della resistenza respiratoria, mentre non è stata documentata una differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda le visite non programmate, i ricoveri per asma e l'uso dei broncodilatatori al bisogno (*Tabella 2*). Anche il tempo trascorso fino all'impiego del I ciclo di cortisonici sistemici non è risultato diverso.

Eventi	Fluticasone	Placebo	p
Giorni liberi da sintomi di asma (%)	93.2% (IC 95% da 91.1 a 94.9)	88.4% (IC 95% da 84.9 a 91.2)	0.006
Uso supplementare di fluticasone (n.gg/anno)	8.3 (IC 95% da 6.8 a 10.4)	17.6 (IC 95% da 14.9 a 20.9)	<0.001
Riacutizzazioni che richiedevano un ciclo di cortisone sistemico /bambino/anno	0.57 (IC 95% da 0.49 a 0.67)	0.89 (IC 95% da 0.78 a 1.02)	<0.001
Visite non programmate /bambino/anno	0.79 (IC 95% da 0.69 a 0.91)	0.84 (IC 95% da 0.73 a 0.96)	0.51
Ricoveri per asma /100 bambini/anno	1.05 (IC 95% da 0.34 a 3.25)	1.76 (IC 95% da 0.73 a 4.23)	0.47
Uso dei broncodilatatori n. giorni/anno	14 (IC 95% da 10.8 a 18.0)	18 (IC 95% da 14.4 a 21.6)	0.07
Uso del montelukast n.giorni/anno	11.4 (IC 95% da 9.3 a 13.7)	24.2 (IC 95% da 20.5 a 27.9)	<0.001

Abbreviazioni: IC 95% = Intervallo di Confidenza al 95%.

nere parzialmente sotto controllo la malattia per il tempo in cui viene somministrata.

CONCLUSIONI

Nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente ad alto rischio di sviluppare asma, un trattamento di due anni con fluticasone non modifica lo sviluppo successivo dei sintomi, né la funzionalità polmonare, anche se è efficace nel mante-

COMMENTO

I bambini arruolati in questo studio⁽¹⁾ presentavano sintomi di broncospasmo iniziati intorno all'anno di vita, non particolarmente frequente né grave (i piccoli avevano avuto più di 3

episodi negli ultimi 12 mesi e durante il mese precedente di run-in circa il 73% di giorni liberi da sintomi, utilizzavano il salbutamolo in media 1 giorno/settimana, erano stati svegliati dall'asma in media 2 giorni/mese e ricoverati in ospedale nel 7% dei casi nell'anno precedente).

Erano anche a rischio di sviluppare asma in età scolare (positività ai criteri mAPI, presenza di eczema nel 53% e sensibilizzazione ad un pneumoallergene nel 59%). In questo particolare gruppo di pazienti gli steroidi inalatori, iniziati precocemente e prolungati per due anni non si sono dimostrati in grado di modificare lo sviluppo del broncospasmo durante il terzo anno di osservazione, anche se sono risultati più efficaci del placebo nel mantenere temporaneamente sotto controllo i sintomi nel periodo in cui sono stati somministrati. Tali benefici, costituiti soprattutto da un'aumento nella percentuale di giorni liberi da episodi di wheezing (-35 giorni in 2 anni), non sono stati però accompagnati da una riduzione nel numero delle visite non programmate e dei ricoveri per asma; inoltre la diminuzione in termini assoluti del numero delle riacutizzazioni, dato la loro bassa frequenza, è risultata clinicamente poco rilevante. Per giudicare l'opportunità di applicare questo trattamento nella nostra pratica clinica dovremo poi confrontare i vantaggi raggiunti con gli effetti negativi, che erano rappresentati da una riduzione dell'altezza nel gruppo attivo di 0.7 cm alla fine del periodo di osservazione e dal "peso" di assumere una terapia X 2 anni consecutivi X 2 volte al giorno.

Questo studio(1) non permette in ogni caso di comprendere se i bambini con wheezing e presenza di fattori di rischio (mAPI) beneficino di più della prevenzione farmacologica di quelli senza fattori di rischio, perché il farmaco attivo è stato confrontato con il placebo in soggetti che possedevano solo queste caratteristiche. Per poterlo valutare sarebbe stato necessario realizzare un trial clinico che avesse arruolato un gruppo di bambini con wheezing ricorrente senza fattori di rischio ed un altro con fattori di rischio. Lo strumento proposto da Castro-Rodriguez (API), poi modificato da Theresa Guilbert(2), è invece utile per distinguere coloro che continueranno a presentare asma in età scolare(3).

Non essendo stata eseguita una stratificazione in partenza dei pazienti con broncospasmo che erano atopici e di quelli che non lo erano non è neanche possibile rispondere in modo definitivo alla domanda se i cortisonici inalatori abbiano una qualche efficacia a breve termine in coloro che soffrono "solo" di "viral wheezing".

Questo studio ha dimostrato come sia inutile effettuare, con la speranza di contrastare il danno ostruttivo bronchiale o di modificare la storia naturale dell'asma, trattamenti a lungo termine con steroidi inalatori, anche se iniziati nel bambino in età prescolare con wheezing ricorrente quando la diagnosi di asma è incerta e non ancora formalizzata, e neppure se sono presenti fattori di rischio, che la fanno ritenere probabile negli anni a venire. Simili terapie prolungate, visti i potenziali rischi, dovrebbero rimanere perciò altamente selezionate.

Bibliografia

- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB. Long-Term Inhaled Cor-

ticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.

- Guilbert T, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
- Commissione Asma. Il wheezing ricorrente a 2-5 anni di vita. *RIAP* 2006;2:23-33.