

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

Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study.

Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Lancet 2006;368:754-62. Studio IFWIN (Inhaled Fluticasone in Wheezy INfants Study).

DOMANDA

In bambini in età prescolare, a rischio di sviluppare asma in quanto figli di un genitore atopico, un trattamento fino a 5 anni di età con fluticasone propionato, iniziato ai primi episodi di wheezing, è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza dei sintomi asmatici e nel migliorare la funzionalità respiratoria alla fine del periodo dello studio?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR), stratificato per presenza di fumo passivo nell'ambiente domestico, di animali in casa, asma nella madre, età di comparsa del broncospasmo.

Occultamento della lista: eseguito.

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

Periodo di follow-up: fino all'età di 5 anni.

Sede: il North West Lung Centre dell'ospedale Wythenshawe di Manchester (Gran Bretagna).

PARTECIPANTI

206 bambini (65% maschi, età media 1.7 anni, range 0.5-4.9 anni), con un genitore atopico, appartenenti per la maggior parte ad una coorte seguita dalla nascita nel Sud Manchester, che avevano avuto o due episodi di broncospasmo della durata > 24 ore (confermati dal medico curante o dal team medico dello studio), o un unico episodio prolungato > 1 mese e confermato da un sanitario. Criteri di esclusione: presenza di wheezing dovuto a bronchiolite, età gestazionale < 34 settimane, malattie croniche polmonari o altre patologie croniche, precedente terapia con cortisonici inalatori, incapacità ad utilizzare inalatori.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere fino all'età di 5 anni: I gruppo (n=102) fluticasone propionato spray orale 2 puff (1 puff = 50 µgr) X 2 /die o II gruppo (n=104) placebo tramite distanziatore. Il protocollo dello studio prevedeva una riduzione graduale della dose di farmaco attivo del 50% ogni 3 mesi fino al minimo richiesto per mantenere sotto controllo i sintomi. Se il controllo non veniva raggiunto durante i 3 mesi precedenti la visita, era prevista l'aggiunta "in aperto" di fluticasone propionato 100 µgr X 2 die (ridotto ogni 2 mesi fino al minimo necessario). In caso di ulteriore mancata risposta, il bambino veniva ritirato dallo studio ed indirizzato al locale servizio pediatrico. Era ammessa la somministrazione di salbutamolo al bisogno.

EVENTI CONSIDERATI

Gli eventi primari considerati sono stati: la prevalenza di asma e di broncospasmo (diagnosticati da un medico oltre all'investigatore dello studio) all'età di 5 anni (presenti nei 12 mesi precedenti); le misurazioni della funzionalità polmonare [la resistenza delle vie aeree (sRaw) valutata con il pletismografo e il FEV1 con lo spirometro], la reattività delle vie aeree (con il challenge dell'iperventilazione volontaria eucapnica, EVH) e la dose totale di fluticasone aggiunto in aperto. Gli eventi secondari erano rappresentati dallo score dei sintomi, dall'uso dei farmaci di sollievo e dal numero delle visite non programmate per asma nei primi 3 mesi dello studio (come registrato nel diario del paziente), dalla frequenza delle riacutizzazioni, dalle misurazioni delle altezze effettuate con lo stadiometro di Harpenden, dal rapporto creatinina/cortisolo urinario effettuato dopo 1,2,3,6 e 9 mesi di trattamento e dalle eventuali reazioni avverse.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

L'86.5% dei pazienti ha completato lo studio all'età di 5 anni, l'analisi è stata condotta secondo il principio "per protocollo". L'aderenza al trattamento è stata valutata pesando gli spray prima e dopo il loro impiego.

PRINCIPALI RISULTATI

All'età di 5 anni non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi per quanto riguarda: a) il numero di pazienti nei quale era presente broncospasmo negli ultimi 12 mesi o che utilizzavano correntemente farmaci per l'asma; b) il numero di coloro che avevano avuto bisogno di aggiungere alla terapia, in aperto il fluticasone (*Tabella 1*); c) le misure di funzionalità polmonare (FEV1 di base e post

broncodilatazione, sRAW di base e dopo challenge.). Anche il tempo di comparsa della I riacutizzazione non è risultato diverso.

I bambini che assumevano il trattamento attivo presentavano al terzo mese di terapia, in maniera statisticamente significativa, rispetto al placebo, uno score mediano dei sintomi più basso, andavano incontro a meno visite non programmate per asma e dimostravano un trend (non significativo) ad utilizzare meno farmaci di sollievo (*Tabella 2*).

Dopo 6 mesi di trattamento i pazienti del gruppo fluticasone presentavano un'aumento di altezza significativamente minore di quella del gruppo placebo, tendenza che si manteneva tale fino a 12 mesi, ma che non era più presente all'età di 5 anni. Infine non è stata segnalata alcuna differenza significativa riguardo gli eventi avversi.

Eventi	Fluticasone	Placebo	IRR (IC 95%)	
Pazienti con broncospasmo in corso (negli ultimi 12 mesi)*	52%	47%	11% (da -18 a 50)	NS
Pazienti che usavano correntemente farmaci per l'asma (negli ultimi 12 mesi)*	66%	66%	0% (da -19 a 24)	NS
			RRR (IC 95%)	
Pazienti che avevano avuto bisogno di aggiungere il fluticasone in aperto	41%	43%	3% (da -30 a 35)	NS

* corretto per età di comparsa del wheezing, fumo passivo, asma materno, esposizione ad animali, sesso ed età al-

la randomizzazione, ma non per l'aggiunta di fluticasone in aperto

Eventi	Fluticasone	Placebo	p	NNT
Score dei sintomi giornaliero (mediana)	0.6	1.6	0.02	
Uso giornaliero dei farmaci di sollievo (mediana)	0.11	0.32	0.15	
			RRR (IC 95%)	
Visite non programmate %	3.4%	10.9%	69% (da -9 a 91)	NS

Abbreviazioni: IRR = Incremento Relativo del Rischio, RRR = Riduzione Relativa del Rischio con IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%), NNT = Number Needet to Treat calcolati dai dati dell'articolo con il Programma *Confidence Interval Analysis* vers 2.1.1.

CONCLUSIONI

In bambini in età prescolare, a rischio di sviluppare asma in quanto figli di un genitore atopico, un trattamento fino a 5 anni di età con fluticasone propionato, iniziato ai primi episodi di wheezing, non è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza di sintomi asmatici e nel migliorare la funzionalità respiratoria, alla fine del periodo dello studio. Un lieve anche se significativo miglioramento dello score dei sintomi ed una tendenza alla riduzione delle visite non programmate è documentabile nelle fasi iniziali della terapia, ma la sua effettiva rilevanza clinica appare piuttosto marginale.

COMMENTO

I risultati di questo studio(1) confermano come trattare i bambini a rischio di asma, precocemente, durante i primi episodi di wheezing, con steroidi inalatori fino al compimento del quinto anno di vita, non influenzano significativamente la storia naturale del loro broncospasmo, ma espongono i pazienti trattati ad un rallentamento significativo della velocità di crescita. Ma quello che forse è più rilevante riguarda la possibile

interferenza degli steroidi inalatori sullo sviluppo stesso del polmone, quando iniziati nel bambino dei primissimi anni di vita: gli investigatori hanno infatti riscontrato che tutti i bambini che avevano ricevuto il trattamento attivo presentavano un sRaw post-broncodilatazione più elevato (segno di ridotta funzionalità polmonare) rispetto a coloro che avevano assunto solo placebo: anche se di significato incerto questo esito può essere espressione di un danno indotto dalla terapia e dovrebbe scoraggiare chiunque a precipitarsi a somministrare uno steroide inalatorio in qualsiasi piccolo paziente che "fischia".

Alcuni **aspetti** di questo studio ci sembrano **discutibili**:

1) dalla lettura dell'articolo non si comprende bene la definizione che gli Autori hanno dato di "current wheeze" e di "Current asthma medication", che rappresentano due dei principali eventi presi in considerazione; 2) gli investigatori non hanno specificato neppure il significato del termine avere "un genitore atopico", condizione necessaria per essere inclusi nel loro studio; 3) non vengono forniti molti particolari sulle modalità del trattamento, in particolare sul tipo di distanziatore utilizzato; 4) tra le caratteristiche principali dei partecipanti illustrate nella tabella 1 dell'articolo originale non viene esplicitata la frequenza di atopica (positività allo Skin Prick Test, % di pazienti con dermatite atopica), una condizione capace di influenzare la risposta alla terapia; 5) l'analisi di gran parte degli eventi primari è stata eseguita secondo il più favorevole principio "per protocollo" e non secondo quel-

lo “Intention To Treat” (ITT), che prende in considerazione tutti i pazienti nei rispettivi gruppi nei quali sono stati randomizzati, indipendentemente dall’aver concluso lo studio o aver assunto o meno la terapia prescritta; 6) i bambini esaminati presentavano mediamente nel gruppo placebo una bassa frequenza di riacutizzazioni di wheezing (0.5/anno), per cui le probabilità di miglioramento erano in termini assoluti, scarse.

Bibliografia

- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IF-WIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.