

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

Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing

Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F.

N Engl J Med 2006;354:1998-2005. Studio PAC (Prevention of Asthma in Childhood).

DOMANDA

In bambini figli di madre asmatica, al loro primo episodio di wheezing, l'uso intermittente, nei primi 3 anni di vita, di steroidi inalatori in corso di broncospasmo, rispetto al placebo, è in grado di ridurre i successivi sintomi respiratori ?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR).**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:** Centro dell' Asma Pediatrico, Università di Copenhagen, Danimarca.

PARTECIPANTI

411 bambini appartenenti alla coorte dello Studio COPSAC (Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood) sono stati arruolati all'età di un mese di vita. Tutti avevano in comune una storia materna di asma diagnosticato da un medico. 301 di questi pazienti con un'età media di 10.7 mesi (54% maschi) sono stati poi sottoposti a randomizzazione al momento del loro I episodio (iniziato da almeno 3 giorni) di wheezing (gli altri 110 non avendo presentato broncospasmo non sono stati inclusi direttamente nel trial terapeutico). Criteri di esclusione: anomalie congenite gravi, età gestazionale < 36 settimane, necessità di ventilazione meccanica ed infezioni delle vie aeree prima dell'arruolamento.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere durante i primi 3 anni di vita in occasione di un qualsiasi episodio di wheezing della durata di almeno 3 giorni: I gruppo (n=151) budesonide spray orale 400 µgr X 1/die tramite un distanziatore non elettrostatico con maschera (NES-Spacer) o II gruppo (n= 150) placebo X 2 settimane. Un broncodilatatore a breve durata d'azione, la terbutalina, poteva venir utilizzato come sintomatico al bisogno tramite spray + distanziatore. Non erano permessi altri farmaci, se non, a discrezione degli investigatori, dei cicli "in aperto" di budesonide somministrati X 2 settimane, in aggiunta al trattamento previsto, in caso di sintomi gravi di broncospasmo.

EVENTI CONSIDERATI

Gli eventi primari valutati sono stati il numero di giorni liberi da sintomi di broncospasmo (qualsiasi importante alterazione del respiro del bambino registrata dai genitori su di un diario clinico, come fischi, mancanza di respiro o tosse persistente e fastidiosa); il numero di giorni liberi dall'uso dei broncodilatatori a breve durata d'azione; il numero di episodi di broncospasmo (definiti come almeno 3 giorni consecutivi con presenza di sibili e fischi); il numero dei trattamenti con budesonide in aggiunta "in aperto". Gli eventi secondari considerati sono stati: l'intervallo di tempo intercorso fino al momento dell'eventuale interruzione del trattamento a causa di broncospasmo persistente (definito come 5 episodi in 6 mesi, che duravano almeno 3 giorni consecutivi, o sintomi giornalieri X 4 settimane o attacco grave di wheezing, che richiedeva l'ospedalizzazione o un trattamento con corticosteroidi sistemici); il tempo intercorso fra il I e il II episodio di wheezing; l'effetto immediato del trattamento sui sintomi (percentuale di giorni liberi dai sintomi durante le due settimane di terapia); le misurazioni della resistenza delle vie aeree effettuate mediante pletismografo, le modificazioni dell'altezza misurate mediante stadiometro di Harpenden e della densitometria ossea valutate con l'ecografia della falange.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Il 93% dei pazienti ha completato lo studio, l'analisi è stata condotta secondo il principio "intention to treat" in coloro che avevano assunto almeno una dose del farmaco (98%).

PRINCIPALI RISULTATI

L'utilizzo intermittente della budesonide in occasione degli episodi di wheezing nei primi 3 anni di vita non ha portato, rispetto al placebo, a differenze statisticamente significative per quanto riguarda la percentuale dei giorni liberi da sintomi, i giorni liberi dall'assunzione di farmaci di sollievo, il numero di episodi di broncospasmo/bambino/anno, la durata degli episodi di wheezing, il numero di trattamenti con budesonide

add on in aperto, il numero dei ritiri a causa di wheezing persistente e l'intervallo di tempo fino al momento dell'eventuale ritiro dallo studio per wheezing persistente (*Tabella 1*). Il trattamento non è riuscito neppure a modificare la durata media degli episodi acuti (10 giorni in entrambi i gruppi); l'altezza e la densitometria ossea non erano significativamente differenti. La risposta al trattamento non è risultata significativamente diversa fra coloro che presentavano o meno dermatite atopica nei primi 3 anni di vita.

Eventi	Budesonide	Placebo	Differenza assoluta (IC 95%)	p
Giorni liberi da wheezing (%)	83%	82%	1% (da -4.8 a 6.9)	NS
Giorni liberi dall'assunzione di farmaci di sollievo	91%	94%	-3% (da -6.2 a 0.5)	NS
Resistenza delle vie aeree (kPa.sec.litro-1) dopo broncodilatatore	1.08	1.11	-0.03 (da -0.03 a 0.11)	NS
Numero di episodi di wheezing/bambino/anno	3.1	2.7	0.4	NS
Durata media episodi di wheezing	10 gg	10 gg	-	NS
Numero di trattamenti con budesonide add on/bambino/anno	0.25	0.15	0.10	NS
Altezza in cm Maschi Femmine	96.01 95.90	96.72 95.46	-0.71 (da -2.28 a 0.86) -0.44 (da -0.88 a 1.77)	NS NS
			IRR	NNT
Ritiri a causa di wheezing persistente	24%	21%	17% (da -24 a 80)	NS

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

CONCLUSIONI

Nei bambini figli di madre asmatica, l'utilizzo in fase precoce di steroidi inalatori iniziati dopo il I episodio di broncospasmo e somministrati in modo intermittente in occasione di ulteriori accessi nei primi 3 anni di vita, non è più efficace del placebo nel ridurre i successivi sintomi respiratori.

COMMENTO

La peculiarità di questo studio(1) è stata quella di aver cercato di modificare la storia naturale dell'asma, in una popolazione di bambini a rischio, intervenendo in fase molto precoce, già nei primi mesi di vita e subito dopo il I episodio di wheezing. Un trattamento più tardivo in pazienti pediatriche che soffrivano di asma bronchiale da almeno 5 anni, con budesonide o nedocromil somministrati X 4-6 anni, aveva portato in un precedente studio(2) ad un piccolo miglioramento della funzionalità polmonare prima dell'uso del broncodilatatore e ad un controllo dei sintomi, limitato però solo al periodo di terapia; purtroppo l'uso intermittente di steroidi inalatori proposto da Bisgaard et al.(1) ad un'età media di circa 10 mesi, non ha portato ad alcun beneficio, né nel breve (% giorni liberi da sintomi, durata degli episodi) né nel lungo termine (sviluppo di wheezing persistente durante i 3 anni del trial): i risultati sono stati negativi sia nella popolazione complessiva arruolata, sia nel sottogruppo di bambini in cui era stata documentata la presenza del Virus Respiratorio Sinciziale nelle secrezioni nasali (39%) e in quello che aveva sviluppato dermatite atopica durante il follow-up di 3 anni (40%).

Rimangono però delle perplessità su alcuni aspetti di questo studio: 1) un fattore confondente può essere rappresentato dal

fatto che le cause di wheezing nei primi anni di vita sono eterogenee e la risposta al trattamento steroideo è migliore se prevale la componente infiammatoria allergica: molti dei pazienti inclusi nello studio erano stati esposti al fumo durante la gravidanza e questo può aver alterato la crescita del polmone fetale ed essere stato responsabile di un aumento delle resistenze delle vie aeree e del rischio di wheezing nei primi anni di vita; altri bambini hanno presentato una flogosi bronchiale scatenata dal VRS, che sappiamo indurre un broncospasmo non responsivo alla terapia cortisonica(3); 2) il 30% degli episodi di broncospasmo identificati in modo retrospettivo, esaminando i diari dei pazienti, non sono stati poi seguiti da una visita medica di conferma, come previsto dal protocollo, con conseguente mancato inizio del ciclo terapeutico in un numero consistente di soggetti; 3) Bisgaard et al (1) non hanno certamente condotto un trial "pragmatico": i bambini arruolati sono stati controllati molto meticolosamente ed il trattamento proposto è stato supportato da un pacchetto aggiuntivo educativo, consistente fra l'altro in sessioni di spiegazioni e di insegnamento sulle tecniche di utilizzo dei distanziatori e sull'uso dei farmaci della durata di più di un'ora ciascuno e da un libretto sull'asma; si tratta di strumenti che non vengono certamente "offerti" con questa modalità nella vita sanitaria quotidiana. Anche se questi interventi sono stati "equamente" distribuiti in entrambi i gruppi di trattamento, potrebbero in qualche modo aver influenzato il comportamento dei partecipanti.

Bibliografia

- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
- Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP). Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
- Wohl MEB, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349:82-3.