

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Febbraio 2007

numero 2

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Gli steroidi inalatori sono efficaci nell'attacco acuto d'asma?

Daniele Radzik

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

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

UN COMMENTO A UNA RECENTE REVISIONE SISTEMATICA

Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation.

Rodrigo GJ. *Chest* 2006;130:1301-10.

DOMANDA

Nei bambini e negli adulti con asma acuto, l'aggiunta di steroidi inalatori al trattamento standard con beta 2 agonisti, diminuisce la probabilità di essere ricoverati in ospedale durante le prime 4 ore di terapia in Pronto Soccorso?

METODI

Fonti dei dati: Il Registro Centrale Cochrane degli studi controllati, Medline, Embase, le 20 principali riviste di Pneumologia e di Medicina d'Urgenza e le voci bibliografiche rilevanti ritrovate nelle pubblicazioni.

Selezione degli studi e valutazione: Studi Clinici Randomizzati (SCR) in qualsiasi lingua che abbiano valutato l'efficacia di un trattamento con steroidi inalatori vs placebo o vs steroidi sistemici in bambini (di età 6 mesi-17 anni) e adulti (≥ 18 anni) che si trovavano in Pronto Soccorso per una riacutizzazione acuta d'asma.

17 SCR in doppio cieco soddisfacevano i criteri di inclusione previsti (6 trial hanno arruolato complessivamente 476 adulti

e 11 trial 663 bambini). Sono stati utilizzati 3 diversi protocolli terapeutici: 1) steroidi inalatori vs placebo (8 studi); 2) steroidi inalatori + steroidi sistemici vs steroidi sistemici (3 studi); steroidi inalatori vs steroidi sistemici (6 studi).

7 studi prevedevano dosi multipli (≥ 3 dosi di steroidi inalatori a $\leq 30'$ di intervallo), 10 dosi singole (≤ 2 a $\leq 30'$ di intervallo o 1 o più dosi $> 30'$ di intervallo). I cortisonici utilizzati sono stati il beclometasone (3 studi), il desametasone (1 studio), la flunisolide (2 studi), la budesonide (8 studi), il fluticasone (3 studi), a dosi elevate (fluticasone 500-2000 μ gr, budesonide 400-2000 μ gr, beclometasone 200-1000 μ gr/dose), somministrati tramite spray orale o spray + distanziatore (7 studi) e con il nebulizzatore (10 studi).

La qualità metodologica di ciascun studio è stata valutata utilizzando la scala a 5 punti (0=pessimo, 5=ottimo) proposta da Jadad (1).

Esiti: Primari: la frequenza di ricovero in ospedale e quella di invio a domicilio. Esiti secondari: le variazioni delle misure spirometriche (Picco di Flusso e FEV1), dei sintomi clinici, della frequenza cardiaca e respiratoria, della saturazione di ossigeno, le reazioni avverse, tutte valutate da 1 a 4 ore dall'inizio dell'applicazione del protocollo.

PRINCIPALI RISULTATI

7 studi inclusi in questa RS (601 pazienti adulti, adolescenti e bambini, con asma moderato-grave) hanno valutato la frequenza del ricovero in ospedale a distanza di 2-4 ore dal protocollo. Il trattamento con steroidi inalatori (considerando i 3 diversi schemi nel loro insieme) ha ridotto, rispetto al controllo, del 40% il rischio di essere ricoverati in ospedale (Tabella 1, Figura 1) e tale differenza è risultata statisticamente significativa; il numero dei pazienti che è stato necessario trattare per raggiungere questo scopo è stato di 15 (IC 95% da 8 a 50), cioè si sono dovuti somministrare a 15 soggetti steroidi inalatori ad alte dosi (anziché il controllo) per evitare un ricovero ospedaliero aggiuntivo. Un solo studio, che ha arruolato pazienti pediatrici, ha dimostrato invece la superiorità dei cortisonici sistemici vs quelli inalatori (Tabella 1).

Tabella 1. Ricoveri in ospedale dopo trattamento con steroidi inalatori vs controllo nell'asma acuto.

N. di studi	Confronto	Attivo	Controllo	RRR (IC 95%)	NNT (IC)
3	SI vs placebo dosi multiple	7.4%	24.8%	68% (da 40 a 87)	6 (da 4 a 12)
1	SI+SS vs SS dose singola	8%	25%	67% (da-54 a 93)	6 (da-3 a 20)
2	SI vs SS dose multipla	5.8%	11.8%	54% (da -26 a 87)	17 (da -8 a 50)
				IRR	NNH
1	SI vs SS dose singola	31.2%	10.2%	202% (da 20 a 661)	5 (da 3 a 20)
	TOTALE			RRR	NNT
7	SI vs controllo	11.3%	18.3%	40% (da 11 a 60)	15 (da 8 a 50)

7

SI vs controllo

11.3%

18.3%

40% (da 11 a 60)

15 (da 8 a 50)

SI= Steroidi Inalatori, SS= Steroidi Sistemici.

RRR= Riduzione Relativa del Rischio, IRR=Incremento Relativo del Rischio con relativi IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%), NNT= Number Needed To Treat, NNH= Num-

ber Needed To Harm calcolati dai dati dell'articolo mediante il software RevMan 4.2.8, utilizzando il modello ad effetto fisso.

I pazienti trattati con steroidi inalatori hanno presentato anche un miglioramento clinico più rapido in confronto a quelli trattati con placebo o con steroidi sistemici, con un aumento della probabilità di una precoce dimissione dal Pronto Soccorso (OR 4.70, IC 95% da 2.97 a 7.42).

Il vantaggio dell'uso degli steroidi inalatori è testimoniato infine dal miglioramento significativo, ottenuto rispetto al controllo, dei principali parametri spirometrici (PEF, FEV1) dopo 120, 180, 240 minuti.

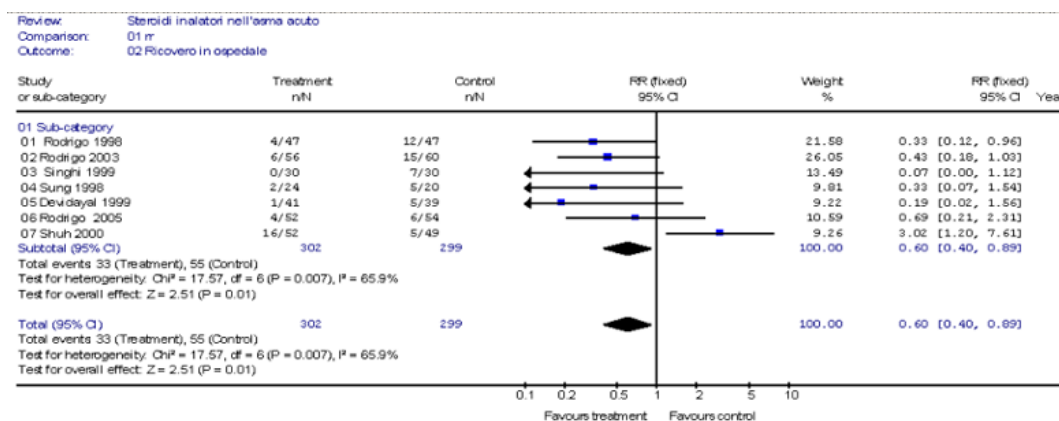


Figura 1. Ricoveri in ospedale dopo trattamento con steroidi inalatori vs controllo nell'asma acuto.

Meta-analisi ricavata dai dati dell'articolo utilizzando il programma RevMan 4.2.2 ed eseguita con il modello ad effetti fissi

RR = Rischio Relativo

CONCLUSIONI

Nei bambini e negli adulti che si presentano al Pronto Soccorso con sintomi di asma moderato-grave la somministrazione precoce e ripetuta di alte dosi di steroidi inalatori ad intervalli < 30' riduce rispetto ai controlli il rischio di venir ricoverati e migliora i parametri spirometrici.

COMMENTO

Gli effetti benefici finora riconosciuti ai cortisonici sistemici nell'asma acuto sono riconducibili alla modulazione genomica di alcuni fattori di trascrizione, che indurrebbe un aumento della sintesi di proteine antinfiammatorie, con successivo miglioramento della sintomatologia in 4-12 ore. Recentemente sono stati dimostrati, in studi sperimentali, anche altri effetti positivi, non genomici, più rapidi, presenti quando questi farmaci vengono somministrati per via inalatoria (2,3), legati ad una diminuzione del flusso ematico delle vie aeree, ottenuta agendo sul controllo nervoso simpatico del tono vascolare, che porterebbe ad una riduzione dell'ostruzione delle vie aeree. La vasocostrizione, dose dipendente, avrebbe inizio entro pochi minuti, raggiungerebbe un picco massimo in

30 - 60 minuti e sarebbe velocemente reversibile; in tal modo verrebbe anche ridotta la clearance dalle vie aeree dei broncodilatatori, la cui potenza ne risulterebbe aumentata. La Revisione Sistemica di Gustavo Rodrigo (4) raccoglie proprio le migliori evidenze disponibili sull'efficacia dell'impiego precoce degli steroidi inalatori nell'asma acuto, analizzandone l'impatto clinico nell'intervallo 1-4 ore dalla loro somministrazione, a dosi più elevate e frequenti di quelle abitualmente utilizzate nella pratica corrente (fluticasone 500 µgr ogni 15', budesonide 800 µgr ogni 30' X un periodo minimo di 90').

Il potenziale ruolo positivo attribuito ai cortisonici inalatori nell'asma acuto risulta affascinante, ma riporto qui di seguito alcune perplessità che ho riscontrato nel disegno e nei risultati raggiunti da questa revisione sistematica (4):

- l'autore non ha ricercato gli studi non pubblicati sull'argomento e quelli presenti in forma di abstract, come si dovrebbe sempre fare in questi casi, per non rischiare di omettere quei trial, che possono aver avuto risultati differenti da quelli apparsi sulle riviste scientifiche ed evitare così l'introduzione di bias di "pubblicazione" (5). Che questi ci possano essere stati è confermato dal riscontro di un'asimmetria del "funnel plot" (Figura 2), cioè della rappresentazione grafica degli studi in cui sull'asse delle ascisse vengono riportate le misure di efficacia dei singoli trial (RR) e su quello delle ordinate la misura che riflette la numerosità campionaria degli stessi (errore standard del log RR). Essa è dovuta alla mancanza nella RS di studi poco numerosi, con risultati statisticamente non significativi, responsabile del gap nella parte in basso a destra del disegno. In questa situazione

l'effetto combinato della meta-analisi tende a sovrastimare l'effetto del trattamento.

Figura 2. Asimmetria del Funnel plot

Grafico ricavato dai dati dell'articolo utilizzando il programma RevMan 4.2.2

- affidare la ricerca e la valutazione metodologica ad un'unica persona può aver determinato dei bias di "selezione": è stato infatti dimostrato che la presenza di almeno due revisori è in grado di ridurre la possibilità di trascurare dei report importanti (6).
- esiste un'eterogeneità qualitativa nei risultati degli studi (Figura 1) relativa all'esito frequenza dei ricoveri, confermata dal test statistico ($p < 0.01$, $I^2 = 65.9\%$): in 6 studi su 7 l'esito primario è favorevole agli SI, ma in 1 è al contrario decisamente vantaggioso agli steroidi sistemici (questo è l'unico caso in cui gli SI in dose singola sono stati confrontati con gli SS); questa diversità genera la convinzione che probabilmente non è stato appropriato combinare insieme in una meta analisi gli esiti di tutti questi trial, anche perchè essi in realtà hanno utilizzato 3 schemi terapeutici diversi fra di loro. Rodrigo ritiene che l'inconsistenza riscontrata dipenda dal fatto che somministrare una dose singola di cortisonici inalatori non è probabilmente sufficiente ad ottenere un effetto terapeutico significativo.
- osservando il grafico della meta-analisi nell'articolo originale si può rilevare come il risultato complessivo favorevole agli steroidi inalatori venga raggiunto solo grazie al contributo decisivo portato dagli studi nei quali questi farmaci vengono confrontati con il placebo: solo in questo modo si riesce a spostare la positività complessiva verso un beneficio, che in assenza di tali trial non sarebbe stato ottenuto; è lecito però domandarsi a questo punto quale senso abbia il confronto con il placebo, dal momento che nessun medico eviterebbe di somministrare un cortisonico sistemico in un attacco più che lieve !
- se si considerano i due studi in cui gli steroidi inalatori in dosi multiple sono stati paragonati con gli steroidi sistemici e il trial che ha confrontato gli steroidi inalatori in dose singola vs steroidi sistemici i risultati relativamente ai ricoveri sono statisticamente non significativi nel primo caso e favorevoli al prednisone per os nel secondo.
- l'unico studio che ha paragonato steroidi inalatori + steroidi sistemici vs steroidi sistemici ha arruolato un numero così esiguo di partecipanti da dimostrare un trend favorevole al gruppo sperimentale, ma che non riesce a raggiungere la significatività.
- se valutiamo il limite superiore degli Intervalli di Confidenza al 95% del NNT della frequenza dei ricoveri, notiamo come nella peggiore delle ipotesi, sarebbe necessario trattare 50 persone con steroidi inalatori per evitare un ricovero e questo risultato appare piuttosto modesto.
- questa revisione sistematica soffre di una specie di conflitto di interesse, perchè è stata condotta da un investigatore che non è proprio al di sopra delle parti dal momento che è l'autore di 3 dei 17 studi inclusi ed anche un convinto assertore dell'impiego degli steroidi inalatori nell'attacco acuto d'asma (sarebbe buona regola non condurre una RS di se stessi).

Bibliografia

- Jadad AR, Moore RA, Carrol D. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: is blinding necessary ? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Mendes ES, Pereira A, Danta I. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J* 2006;27:172-187.
- Kumar SD, Brieve JL, Danta I. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:918-921.
- Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130:1301-1310.
- Egger M, Smith DG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-634.
- Egger M, Smith DG. Meta-analysis bias in location and selection of studies *BMJ*, Jan 1998; 316: 61 - 66