

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Dicembre 2008

numero 10

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Nell'asma persistente lieve la somministrazione giornaliera di steroidi inalatori consente un miglior controllo dei sintomi asmatici rispetto a quella intermittente, ma ha maggiori effetti sistemici

Daniele Radzik

*Pediatra di famiglia Asolo (TV)***Indirizzo per corrispondenza:** dradzik@tiscali.it

Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)

Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, Malmberg P, Juntunen-Backman K, Haahtela T. Arch Dis Child 2008;93:654-659.

DOMANDA

Nei bambini di 5-10 anni di età con asma lieve persistente, la somministrazione continuativa di steroidi inalatori è più efficace di quella “al bisogno” per controllare i sintomi? Ci sono differenze per quanto riguarda gli effetti sistemici fra queste due modalità di trattamento?

INTRODUZIONE

Esistono buone evidenze, rappresentate da Studi Clinici Randomizzati (SCR) eseguiti in doppio cieco vs placebo^{1,2}, che somministrare steroidi inalatori in bambini con asma persistente lieve porti ad un controllo ottimale o quasi dei sintomi, seppur transitorio: in uno studio¹, il CAMP (*Childhood Asthma Management Program Research Group*), 311 pazienti con queste caratteristiche, di età compresa tra i 5 e i 12 anni, trattati ininterrottamente per 4-6 anni con budesonide, hanno presentato una riduzione dell'accessualità asmatica, una minor frequenza di ricovero in ospedale e un minor uso di broncodilatatori e di cortisone per os, rispetto a 312 soggetti che utilizzavano nedocromil e a 418 il placebo. Al termine del trattamento però nessuna differenza si era potuta misurare nella funzionalità respiratoria (in particolare nel valore del FEV1 post-broncodilatatore) fra i 3 gruppi. Inoltre appena 4 mesi dopo la sospensione della terapia, la reattività bronchiale alla metacolina, che risultava a fine studio fortemente ridotta nel gruppo in terapia con cortisonici inalatori,

era ritornata ai valori di partenza e non differente rispetto a quella degli altri due gruppi di controllo; nel secondo studio², lo START (the Steroid Therapy as Regular Therapy in early asthma) il trattamento con budesonide 200 µgr X 1/die tramite Turbuhaler X 3 anni, ha portato in 1000 pazienti, affetti da asma recentemente diagnosticato (entro 2 anni dall'arruolamento), rispetto ai 974 del gruppo che assumeva placebo, ad una riduzione del 40% del rischio di andare incontro ad una prima grave riacutizzazione. Questi risultati positivi sono stati raggiunti in entrambi i trial a spese però di una lieve, seppur significativa riduzione della crescita staturale nel gruppo dei pazienti che assumeva cortisonici inalatori, rispetto a quello di controllo, rilevata alla fine del follow-up (-1.1 cm nel CAMP dopo 4-6 anni e -1,34 cm nello START, dopo 3 anni). Considerato un simile rapporto rischio/beneficio non del tutto favorevole al trattamento giornaliero a lungo termine, è naturale chiedersi se si possano ottenere benefici clinici analoghi, ma con minori effetti sistemici, somministrando gli steroidi inalatori “al bisogno”, anziché di continuo. A questo interrogativo hanno voluto rispondere gli investigatori dello studio che andiamo ora ad esaminare⁴.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

L'ASSEGNAZIONE DEI PAZIENTI NEI GRUPPI DI TRATTAMENTO È STATA EFFETTUATA IN MODO RANDOMIZZATO?

Sì. L'assegnazione dei pazienti è avvenuta in modo “casuale”, utilizzando una lista generata da un computer, non consultabile da parte del personale, se non dopo la fine della raccolta dei dati. Sono stati arruolati pazienti di età media 7 anni (range 5-10 anni), di origine caucasica, che presentavano da almeno un mese precedente l'arruolamento sintomi e funzionalità polmonare compatibili con diagnosi di asma lieve persistente, secondo i criteri stabiliti dalla *Pocket Guide della Global Initiative for Asthma* ed 2002³ (broncospasmo, tosse prolungata o “difficoltà respiratoria”, presenti durante il giorno > 1 volta alla settimana, ma < 1 volta al giorno e che potevano influenzare la normale attività e durante la notte presenti > 2 volte al mese, con PEF o FEV1 $\geq$ 80%) + una documentata reversibilità bronchiale significativa [variabilità durante il giorno di almeno il 20% del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) o aumento di almeno il 15% del PEF per $\geq$ 3 volte nelle due settimane di registrazione a casa o un aumento $\geq$ 15% del FEV1 dopo 15' dalla somministrazione di un beta-2 agonista o una diminuzione $\geq$ 15% del FEV1 dopo test da sforzo eseguito all'aria aperta]. 178 bambini (60% maschi, con stadio puberale I e II sec. Tanner), seguiti presso il Dipartimento di Allergologia dell'Ospedale Universitario di Helsinki (Finlandia), che soddisfacevano a questi criteri di inclusione, dopo un periodo di 2 settimane di run-in durante il

quale potevano assumere al bisogno terbutalina, un beta-due agonista a breve durata d'azione (Bricanyl Turbuhaler, Astra Zeneca, Lund Svezia) alla dose di 0,25 mg per volta, sono stati randomizzati a ricevere:

- I Gruppo (n=59): budesonide per via inalatoria, continuativamente tutti i giorni, mediante dispositivo a polvere secca (Pulmicort Turbuhaler, Astra Zeneca, Lund, Svezia): 400 μ gr X 2 volte al giorno per il primo mese, poi 200 μ gr X 2 volte al giorno X 5 mesi e infine 100 μ gr X 2 volte al giorno X altri 12 mesi.
- II Gruppo (n=58): idem come il I gruppo per i primi 6 mesi, poi placebo X altri 12 mesi.
- III Gruppo di controllo (n=61): Disodiocromoglicato (DSCG) mediante spray orale (Lomudal) 10 mg X 3 volte al giorno con distanziatore Fisionair X per tutto il periodo.

La durata totale del trattamento in tutti e 3 i gruppi era complessivamente di 18 mesi. Venivano esclusi i pazienti con asma acuto, quelli che avevano un FEV1 < 50% e coloro che nei 2 mesi precedenti erano stati in trattamento con steroidi inalatori, cromoni, antileucotrieni o beta-due long-acting; inoltre la dose cumulativa totale di steroidi inalatori assunti in precedenza non doveva essere $\geq$ 36 mg, quella di corticosteroidi nasali $\geq$ 12 mg o orali equivalenti o superiore a 200 mg di prednisolone. Durante il periodo dello studio tutti i bambini potevano assumere terbutalina 0.25 mg/dose al bisogno, come broncodilatatore (nel run-in è stata utilizzata in media una dose ogni 2 giorni) e in caso di riacutizzazione veniva interrotto temporaneamente il trattamento regolare, sostituito con un ciclo di 2 settimane con budesonide 400 μ gr X 2 volte al giorno tramite Turbuhaler.

IL FOLLOW-UP È STATO COMPLETO?

No, l'84% dei pazienti ha portato a termine lo studio. Siamo comunque lontani dalla soglia del 20%, oltre alla quale non si considerano più validi i risultati. Questo limite è puramente convenzionale, ma gode di un ampio consenso, perché gli esiti degli studi clinici con una perdita uguale o superiore a questa percentuale difficilmente reggono alla prova dello "scenario peggiore", in cui si immagina che i pazienti persi abbiano avuto un destino opposto a quello dei soggetti realmente osservati. Le perdite erano dovute a diversi motivi [non aver ricevuto alcun intervento (n=2), aver interrotto il trattamento per deterioramento dell'asma (n=24) o per non compliance (n=9) o per reazioni avverse (n=1)]. Nel gruppo DSCG i ritiri, dovuti al deterioramento dell'asma, sono risultati significativamente maggiori rispetto agli altri 2 gruppi solo nei primi 6 mesi.

TUTTI I PAZIENTI SONO STATI ANALIZZATI NEI RISPETTIVI GRUPPI DI RANDOMIZZAZIONE?

Questa domanda serve a verificare se l'analisi degli esiti sia stata eseguita secondo il principio ITT (Intention-To-Treat), che include tutti i soggetti indipendentemente dall'aver assunto la terapia o portato a termine lo studio; in questo modo si realizza una situazione simile a quella del mondo reale, dove non tutti i pazienti aderiscono al trattamento; prendere in

considerazione solo coloro perfettamente "aderenti" (analisi "per protocollo") darebbe una visione eccessivamente ottimistica degli effetti dell'intervento, non corrispondente alla vita di ogni giorno.

Le analisi di efficacia per quanto riguarda i principali esiti sono state realizzate, nel trial di Turpeinen et al (4) su coloro che avevano assunto almeno una dose del farmaco e per i quali erano disponibili dati; mancano all'appello, pertanto, relativamente ai primi 6 mesi, per una vera analisi ITT 3 pazienti: una regola pratica dell'EBM suggerisce comunque di accettare con fiducia i risultati degli studi clinici nel corso dei quali la percentuale dei partecipanti non inclusi nel computo finale sia stata inferiore al 5% (come qui è avvenuto); per i successivi 12 mesi questa soglia, viene superata, seppur di poco (6%); per l'altro esito secondario importante, la velocità di crescita, sono invece disponibili "solo" dati "per protocollo", relativi a 142 soggetti su 178 (80%).

Il potere dello studio è stato adeguato e la Minima Differenza considerata clinicamente rilevante dagli autori, per quanto riguarda l'evento primario (la variazione del Picco di Flusso al mattino), che avrebbe dimostrato la superiorità di un trattamento rispetto all'altro era stata fissata in 24 l/min e in 40 l/min tra l'inizio e il termine dei 18 mesi. Le differenze per i primi 6 mesi sono state calcolate, confrontando entrambi i gruppi (considerati insieme) a cui era stata somministrata budesonide con quello di controllo che riceveva DSCG, dal 7° fino al 18° mese fra i 3 gruppi separati.

I GRUPPI ERANO SIMILI ALL'INIZIO DELLA SPERIMENTAZIONE?

In uno Studio Clinico Randomizzato (SCR) è necessario controllare se qualche differenza nelle caratteristiche di partenza dei due gruppi possa aver influenzato i risultati. In questo caso i 3 gruppi risultavano statisticamente simili per quanto riguarda tutte le principali caratteristiche di partenza [età, sesso, stadio puberale sec. Tanner (I/II), altezza (media cm 126), Indice di Massa Corporea, positività allo Skin Prick Test (38%), durata dei sintomi (12 mesi), FEV1 (85% del valore predetto) e PEF al mattino (75% del valore predetto).

AD ECCEZIONE DELL'INTERVENTO SPERIMENTALE, I GRUPPI SONO STATI TRATTATI IN MODO UGUALE?

Sì. Una valutazione accurata di un intervento richiede che tutti i pazienti arruolati nel gruppo attivo e in quello placebo vengano trattati in modo identico, a parte l'intervento in oggetto. Turpeinen et al (4) hanno utilizzato dei metodi uniformi sia per arruolare i pazienti, sia per eseguire le valutazioni diagnostiche [tutti i bambini registravano il loro PEF giornalmente al mattino con uno spirometro casalingo, prima di assumere il medicinale; ad ogni visita di controllo (eseguita ogni 3 mesi) venivano sottoposti a spirometria con lo Spirotrac III, Vitalograph, ad una valutazione della velocità di crescita mediante stadiometro Holtain, Crymch, UK e ad una stadiazione del loro sviluppo sessuale; a quest'ultima veniva attribuito un punteggio variabile da I, se venivano riscontrate caratteristiche di pre-adolescenza fino a V, se di tipo adulto; inoltre i

partecipanti dovevano trascrivere su di un diario i loro sintomi asmatici, utilizzando una Scala Analogica Visuale (da 0 a 10) e la frequenza d'uso dei farmaci].

La compliance all'intervento veniva documentata per la budesonide, utilizzando uno spirometro casalingo (Vitalograph, Buckingham, UK), che registrava il picco di flusso inspiratorio attraverso il Turbuhaler, ogni volta che si assumeva una dose del farmaco e quella con DSCG contando e pesando gli spray riportati dal paziente ogni 3 mesi. A tutti i genitori era stato fornito un numero telefonico per le emergenze, disponibile 24 su 24: se avveniva una riacutizzazione (definita come aumento dei sintomi, non controllato da almeno 6 dosi di terbutalina/die), essi dovevano portare il proprio figlio in clinica; poi, dopo la conferma del Pediatra si interrompeva la regolare somministrazione dei medicinali dello studio, che venivano sostituiti, in tutti e 3 i gruppi, con budesonide 400 µg X 2 volte al giorno X 2 settimane; qualora l'intervento non risultasse sufficiente, si ritirava il bambino dallo studio e gli si somministrava una terapia individualizzata (steroidi orali o parenterali).

I PAZIENTI, I MEDICI ED IL PERSONLE ADDETTO ALLA SPERIMENTAZIONE, ERANO CIECHI RISPETTO AL TRATTAMENTO ASSEGNATO?

Lo studio viene riferito effettuato in doppio cieco per quanto riguarda i due gruppi budesonide I e II (sia gli investigatori che i valutatori degli eventi e gli stessi pazienti erano all'oscuro del tipo di terapia somministrata) e in aperto per quanto riguarda il gruppo III DSCG.

QUALI SONO I RISULTATI?

QUANTO GRANDE È STATO L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

Evento primario: nel complesso nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3 gruppi è stata riscontrata, dopo 18 mesi di trattamento, per quanto riguarda la variazione del PEF al mattino, che è migliorato nel I gruppo del 10.3% vs II gruppo del 10.0% vs III gruppo del 12.5%.

Eventi secondari: durante i primi 6 mesi di trattamento i bambini che avevano ricevuto budesonide (I e II gruppo) hanno

sofferto di un numero significativamente minore di riacutizzazioni rispetto a quelli che avevano preso DSCG (III gruppo); nei successivi 12 mesi il I gruppo che utilizzava budesonide a basso dosaggio, continuativamente, ha presentato un numero significativamente più basso di riacutizzazioni, sia rispetto al II gruppo (budesonide/placebo) (periodo placebo), sia rispetto al III gruppo che utilizzava DSCG (Tabella 1 e Tabella 2). Il tempo mediano fino alla prima riacutizzazione è risultato significativamente più lungo sia assumendo budesonide in maniera continua (344 giorni), sia budesonide e poi placebo (268 giorni), in confronto a DSCG (78 giorni) ($p < 0.001$ per entrambi). A 6 mesi il numero di giorni liberi da asma è aumentato significativamente di più nei 2 gruppi budesonide (+20.1% con IC95% da 14.9 a 25.4), rispetto a quello DSCG (+4.1% con IC95% da -3.2 a +11.3) e nei successivi 7-18 mesi nel gruppo budesonide continuo (+29.2 con IC95% da 21.2 a 37.2), maggiormente vs quello DSCG (+11.6% con IC95% da 3.3 a 19.9); la differenza però non era significativa al termine dei 18 mesi tra coloro che avevano assunto budesonide di continuo (Bud/Bud) e il gruppo che lo aveva fatto solo per i primi 6 mesi (Bud/placebo).

Durante i primi 6 mesi, a confronto con il periodo di run-in, entrambi i gruppi budesonide hanno utilizzato in modo significativamente minore (-0.29 dosi/die) la terbutalina al bisogno rispetto al gruppo DSCG (-0.07 dosi/die); nei successivi 7-12 mesi la riduzione non è risultata però più differente fra i 3 gruppi (-0.29 dosi/die vs -0.22 dosi/die vs -0.18 dosi/die). Dopo 18 mesi i miglioramenti ottenuti nella funzionalità polmonare non sono risultati significativamente differenti nei 3 gruppi (il FEV1 è aumentato del 18.2% nel I che assumeva per tutto il periodo budesonide, del 16.9% nel II, che prendeva budesonide per 6 mesi e poi placebo per un anno e del 17.3% nel III a cui veniva somministrata per 18 mesi il DSCG, anche se nei primi 6 mesi migliorava in modo statisticamente maggiore nei 2 gruppi che prendevano budesonide, rispetto a quello DSCG, 9.6% vs 5.9%). Alla fine dei primi 6 mesi, la velocità di crescita in altezza nei 2 gruppi budesonide considerati insieme è stata di 2 cm/anno inferiore a quello DSCG ($p < 0.001$); dai 7 ai 18 mesi essa è aumentata in entrambi i primi due gruppi, in maniera maggiore in quello bud/placebo (nel periodo placebo), rispetto a quello bud/bud (6.2 vs 5.6 cm). Dopo 18 mesi di trattamento i bambini che avevano assunto DSCG erano cresciuti in media 1 cm di più di quelli che avevano usato budesonide continuativamente e 0.6 cm di più di quelli del gruppo bud/placebo (durante il placebo) (Tabella 2).

Periodo	I Budesonide	II Budesonide	III DSCG	p
Numero episodi I periodo (6 mesi)*	0.32 (IC95% da 0.22 a 0.46)		1.24 (IC95% da 0.95 a 1.63)	I+II vs III: 0.023
Numero episodi II periodo (7-18 mesi)*	Bud/Bud 0.97 (IC95% da 0.70 a 1.34)	Bud/placebo 1.69 (IC95% da 1.31 a 2.18)	1.58 (IC95% da 1.20 a 2.08)	I vs II: 0.008 I vs III: 0.023 II vs III: 0.728

*Numero medio di riacutizzazioni/numero di pazienti per quel gruppo. Per i primi 6 mesi vengono confrontati il gruppo

I e II insieme (n=115) vs il III (n=60).

Esito	I Budesonide	II Budesonide	III DSCG	p
% di pazienti senza riacutizzazione** dopo 6 mesi	68%		28%	
% di pazienti senza riacutizzazione** dopo 18 mesi	Bud/Bud 28%	Bud/placebo 22%	12%	
Velocità media di crescita in altezza dopo 18 mesi (cm)	Bud/Bud +7.8	Bud/placebo +8.2	+8.8	III vs II 0.048 III vs I 0.008

**calcolo puntuale ricavato dalla figura 3 dell'articolo originale

QUANTO PRECISA È STATA LA STIMA DELL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

La precisione dei risultati ottenuti può essere valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza intorno al valore ottenuto: gli autori però, pur riportando questa informazione per i principali esiti secondari, non lo hanno fatto per l'evento primario. Quelli che abbiamo a disposizione risultano comunque abbastanza stretti, per cui possiamo essere fiduciosi sull'esattezza dei dati ottenuti.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

SONO STATE CONSIDERATE TUTTE LE POSSIBILI CONSEGUENZE CLINICHE DI RILIEVO?

Non proprio; seppur la frequenza delle riacutizzazioni, la percentuale dei giorni liberi da asma e il consumo di broncodilatatori rappresentano marker importanti del controllo della malattia, ne mancano altri, che lo sono altrettanto (frequenza di visite in PS e dei ricoveri in ospedale, misura della Qualità della Vita, giudizio dei genitori sull'efficacia del trattamento) e che ci sarebbe piaciuto fossero stati documentati. Anche la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario e l'età ossea non sono state prese in considerazione dagli autori per valutare il rischio di possibili effetti collaterali sistemici.

QUAL È IL BILANCIO RISCHIO - BENEFICIO E COSTO - BENEFICIO DEL TRATTAMENTO SPERIMENTALE?

I risultati positivi della terapia continuativa con steroidi inalatori vanno confrontati con il rischio di un ritardo, seppur lieve, dello sviluppo staturale.

QUESTI RISULTATI POSSONO ESSERE APPLICATI ALLA MIA PRATICA CLINICA?

Per rispondere a questa domanda bisogna verificare se i bambini che siamo soliti visitare per questi problemi avrebbero potuto essere arruolati nello studio. E osservando la tabella 1 dell'articolo originale che definiscono le caratteristiche dei soggetti arruolati la risposta è sì, bambini simili ne contiamo nel nostro ambulatorio.

CONCLUSIONI

Lo studio di Turpeinen et al.⁴ conferma risultati già raggiunti da precedenti ricerche, eseguite complessivamente su circa 3000 bambini con asma persistente lieve^{1-2,5} in cui era stato dimostrato che era possibile ottenere, in un gruppo con queste caratteristiche, un miglior controllo dell'asma, somministrando steroidi inalatori giornalmente per lungo tempo, anziché placebo o cromoni (e nel nostro caso anche rispetto ad una terapia cortisonica inalatoria ad intermittenza), a spese però di una riduzione della crescita annuale in altezza. Si tratta quindi di un intervento in grado di determinare benefici, ma non privo del tutto di rischi: prima di decidere se applicarlo nella nostra pratica clinica quotidiana è necessario rispondere a queste due domande: 1) gli esiti favorevoli raggiunti con la terapia steroidea continua sono, oltre che statisticamente, anche clinicamente rilevanti? 2) essi superano i rischi? Nello stesso numero della rivista ADC in cui compare l'articolo degli autori finlandesi⁴. Soren Pedersen, in un editoriale, esprime il proprio giudizio in proposito⁶, dichiarandosi favorevole a questa modalità di intervento, sostenendo che: a) le riacutizzazioni d'asma rappresentano un evento individualmente gravoso anche per un paziente con forme lievi della malattia; esse sono poi responsabili della maggior parte dei ricoveri e delle visite in Pronto Soccorso per asma acuto; b) le misure di funzionalità polmonare (che ricordiamo non sono risultate differenti alla fine dello studio, nei 3 gruppi) in realtà non riflettono il rischio di riaccensione della malattia; c) le misurazioni della velocità di crescita limitate a 1-2 anni (come avvenute nel trial di Turpeinen et al.) hanno un valore limitato, non predicendo con esattezza l'altezza finale definitiva in età adulta.

Al di là delle opinioni personali, se si desidera giudicare in maniera oggettiva la reale rilevanza clinica degli esiti raggiunti da Turpeinen et al.³ bisogna considerare i dati non solo in termini relativi, ma anche assoluti. Infatti soffermandoci solo sui primi saremo "impressionati" dal valore dell'incremento del beneficio di rimanere senza riacutizzazioni nei primi 6 mesi di terapia, che è di oltre il 100% superiore quando i pazienti sono in terapia con budesonide rispetto a quelli in DSCG; in realtà per la relativa rarità degli episodi avvenuti in questo trial (i pazienti in DSCG andavano incontro in media a poco più di un episodio di riaccensione della malattia in 6 mesi) sarà più prudente ragionare in termini assoluti, cioè di *Number Needed To Treat* (NNT), che rappresenta il numero di pazienti che è necessario trattare con steroidi inalatori continui per evitare una riacutizzazione: in questo studio⁴ il NNT per prevenire una riacutizzazione nei primi 6 mesi è 3 (il valore è stato ricavato dalla stima puntuale eseguita sulla figura 3 dell'articolo originale), quello per evitare una riacutizzazione grave, che porta al ritiro dallo studio 10. Risultati di per sé accettabili per giustificare un simile intervento, ma che devono essere rapportati con il rischio rappresentato dalla riduzione della velocità di crescita; sarebbe stato veramente utile conoscere nel nostro caso anche il NNH (*Number Needed To Harm*), cioè il numero di pazienti che si devono trattare con cortisonici inalatori in maniera continua, perché uno in più vada incontro all'evento negativo.

Questo però non è possibile, con i dati a nostra disposizio-

ne: la decisione finale se considerare il beneficio superiore al rischio, cioè, se sia preferibile mirare al completo controllo dei sintomi asmatici, a spese di un ritardo, seppur lieve, dello sviluppo staturale o se sia meglio accettare qualche riacutizzazione in più, ma assicurare al bambino una normale velocità di accrescimento, andrà in definitiva presa soprattutto tenendo conto delle preferenze del paziente, a cui saranno stati illustrati gli aspetti positivi e negativi della terapia.

Trial eseguiti su adulti⁷ suggeriscono come l'utilizzo di steroidi inalatori "as needed" potrebbe essere un'alternativa efficace (guidato da un piano d'azione basato sui sintomi) alla somministrazione giornaliera in pazienti con asma persistente lieve. A questo proposito nella ricerca di Turpeinen et al⁴ l'utilizzo della budesonide a cicli di 2 settimane "al bisogno", dopo un'iniziale periodo di trattamento regolare, ha prodotto un effetto anti-riacutizzazione simile a quello di una terapia regolare con DSCG e con effetti sistemici minori rispetto ad un suo uso giornaliero.

Alcuni bias possono però aver influenzato i risultati ottenuti e li riportiamo qui di seguito: 1) manca un vero e proprio gruppo placebo e i glucocorticoidi utilizzati a cicli di 2 settimane nei due gruppi di controllo possono aver modificato l'evoluzione individuale della loro asma; 2) il gruppo che assumeva DSCG era in aperto; 3) gli autori riportano di aver arruolato anche alcuni pazienti (quanti?) con asma persistente moderato, che avendo una diversa gravità, potrebbero aver risposto al trattamento in maniera differente; 4) un numero significativamente maggiore di ritiri per deterioramento dell'asma si è avuto nel gruppo DSCG nei primi 6 mesi, al contrario di quelli più tardivi segnalati negli altri due gruppi, una situazione che può aver selezionato nei 12 mesi finali di trattamento un fenotipo di asma più lieve e aver migliorato perciò artificialmente i risultati ottenuti dal primo gruppo; 5) per l'esito velocità di crescita sono disponibili solo dati "per protocollo", che sappiamo tendere ad essere meno reali e più ottimistici di quelli ottenuti per ITT; 6) la compliance alla terapia alla fine dello studio si è ridotta al 60%, partendo inizialmente dal 90%; 7) esiste un potenziale conflitto di interesse dal momento che il trial è stato sostenuto economicamente da una delle ditte produttrici della budesonide.

In definitiva quest'ennesimo studio⁴ conferma che: 1) la terapia giornaliera con steroidi inalatori, nell'asma persistente lieve, ha un effetto positivo superiore al trattamento "intermittente", ma anche limitato nel tempo; 2) sulla base dei dati della letteratura esistente spetterà al paziente, in base alle sue esigenze (variabili da individuo ad individuo) e al giudizio che ha sulla Qualità della Vita che desidera condurre, soppesare il beneficio dell'intervento con i possibili effetti negativi e decidere insieme al proprio medico curante per quanto tempo prolungarlo.

Bibliografia

- Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
- Chen YZ, Busse WW, Pedersen S. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:7-13.
- Global Initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention in children. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
- Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, Malmberg P, Juntunen-Backman, Haathela T. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child* 2008;93:654-659.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-1076.
- Pedersen S. Do the benefits of daily inhaled steroid treatment of mild asthma outweigh the risks? *Arch Dis Child* 2008;93:644-645.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352(15):1519-1528.