

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Giugno 2009

numero 6

OCCHIO ALL'EVIDENZA

I cortisonici inalatori sono più efficaci del placebo nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni nei bambini dell'età prescolare con broncospasmo ricorrente

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis

Autori: Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ.

Rivista: *Pediatrics* 2009;123:e519-525. DOI: 10.1542/peds.2008-2867.

Tipo di studio: Revisione Sistemática.

DOMANDA

I **cortisonici inalatori** (CSI) sono più efficaci del placebo nel ridurre la frequenza delle **riacutizzazioni** che richiedono l'uso degli steroidi sistemici nei bambini dell'età prescolare con broncospasmo ricorrente?

METODI

Fonte dei dati: MedLine (dal 1966 al marzo 2008), Embase (dal 1980 al marzo 2008) e il Registro Centrale Cochrane degli Studi Controllati.

Selezione degli studi e valutazione: Studi Clinici Randomizzati (SCR), paralleli o cross-over che, in bambini dell'età 1-23 mesi e prescolare (2-5 anni) con diagnosi clinica di broncospasmo o di asma da almeno 6 mesi, confrontano l'effetto degli steroidi inalatori con il placebo, somministrati con lo spray o con il nebulizzatore. Non sono stati presi in considerazione trial in forma di abstract. Ogni studio è stato valutato indipendentemente da ciascuno dei 2 revisori utilizzando lo score di Jadad che prevede un punteggio da 0 a 5 ottenuto, ottenuto rispondendo alle seguenti domande:

- lo studio viene descritto come randomizzato? (1=si;0=no)
- lo studio viene descritto come doppio cieco? (1=si;0=no)
- esiste una descrizione di coloro che si sono ritirati o che hanno abbandonato lo studio?

(1=si;0=no)

- Il metodo della randomizzazione è stato ben descritto ed è appropriato? (1=si;0=no)
- il metodo del doppio cieco è stato ben descritto ed è appropriato? (1=si;0=no)

Viene dedotto un punto ciascuno se la randomizzazione o il mascheramento sono risultati inappropriati.

Eventi considerati: primario: la frequenza delle riacutizzazioni di broncospasmo/asma definite come un peggioramento dei sintomi che richiedeva l'utilizzo dei cortisonici sistemici; secondari: il ritiro dallo studio a causa di una riacutizzazione, le modifiche medie rispetto all'inizio dello score di sintomi, dei parametri di funzionalità respiratoria (PEFR e FEV1) e della frequenza di utilizzo del salbutamolo.

PRINCIPALI RISULTATI

Sono stati inclusi nella Revisione Sistemática 29 studi (3592 bambini). In 12 trial è stato utilizzato il fluticasone spray, in 7 la budesonide spray, in 7 quella in sospensione nebulizzata, in 2 il beclometasone spray, in 1 il beclometasone in sospensione nebulizzata. 14 studi su 29 (48%) erano studi di qualità buona/ottima (≥ 4 su 5).

Evento primario: la frequenza delle riacutizzazioni

I dati disponibili per 16 studi hanno dimostrato che i CSI riducono del 41% (IC 95% da 33 a 48), rispetto al placebo, il rischio di avere un peggioramento dei sintomi di broncospasmo tale da richiedere l'utilizzo di cortisonici sistemici. E' necessario trattare 7 pazienti con CSI (NNT, IC da 6 a 9) anziché con placebo, per evitare in 1 di essi una riacutizzazione. L'analisi di sensibilità eseguita post-hoc ha dimostrato che, relativamente a questo esito, questo risultato era indipendente dall'età (1-23 mesi vs 2-4 anni), dallo stato atopico, dalla qualità dello studio (score di Jadad < 4 e ≥ 4), dal metodo di somministrazione (spray vs nebulizzatore), dalla scelta dello CSI (budesonide spray vs fluticasone spray) e dalla durata dello studio (< 12 vs ≥ 12 settimane). Questo effetto risulta più evidente nel sottogruppo dei bambini con diagnosi di asma, che in quello con diagnosi di broncospasmo (RR 0.76, IVC 95% da 0.58 a 0.99).

Eventi secondari

I CSI rispetto al placebo riducono del 48% (IC 95% da 37 a 57) il rischio che un partecipante si ritiri dallo studio a causa di una riacutizzazione che richieda l'utilizzo dei cortisonici inalatori (NNT 25, IC 95% da 15 a 78); con il loro impiego inoltre si ottengono una riduzione dello score dei sintomi, un consumo di salbutamolo e un aumento del FEV (differenza media + 0.07 L) e del PEF (differenza media + 13.8 L/min), al termine del follow-up, statisticamente maggiori.

CONCLUSIONI

Gli steroidi inalatori sono più efficaci del placebo nel ridurre le frequenza delle riacutizzazioni che richiedono l'uso dei cortisonici sistemici, nei bambini dell'età prescolare con broncospasmo/asma persistente.

COMMENTI

Riporto qui di seguito le **numerosse perplessità** sulla robustezza di questa Revisione Sistemática:

1) I criteri utilizzati per selezionare gli articoli inclusi sono appropriati ?

Se ci atteniamo a quanto scritto non lo sappiamo, perché gli autori avrebbero dovuto descrivere con più precisione quali criteri hanno adottato (al di là delle parole) per considerare la “diagnosi clinica di wheezing o asma” per identificare gli studi da inserire; inoltre la ricerca delle parole chiave manca di termini importanti come ad es. glucocorticoids, steroids.

2) E' improbabile che siano stati dimenticati studi importanti sull'argomento?

E' fondamentale che venga condotta una ricerca esaustiva degli studi che rispondevano ai criteri di inclusione previsti, ma così non sembra sia stato fatto, dal momento che non viene menzionata l'esame di quella che viene comunemente definita letteratura “grigia” (studi non pubblicati, abstract dei congressi), che fanno sentire il loro “peso” quando si opera una meta-analisi dei dati. Particolarmente alto in questo caso è il rischio di omettere studi che sono stati respinti dalle riviste perché hanno dato risultati negativi, situazione che porta ad una sovrastima dell'efficacia complessiva dell'intervento. E' possibile utilizzare anche delle tecniche statistiche per controllare se questi “bias” di pubblicazione si siano realmente verificati, ma di questo accorgimento non viene fatta menzione nel testo.

3) I risultati fra uno studio e l'altro sono simili?

No, come è stato notato più della metà degli studi, per quanto riguarda l'esito primario, la frequenza di riacutizzazioni di asma/wheeze che richiedevano l'uso di corticosteroidi sistemici, hanno dato risultato statisticamente non significativi. Anche se gli autori hanno effettuato un test statistico per verificare se esista un'eterogeneità fra gli studi, l'impressione a prima vista è che essi abbiano inserito in un calderone bambini con caratteristiche molto diverse fra di loro [ad esempio si va dai pazienti di Theresa Guilbert, 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 e che non dovevano aver ricevuto > 4 mesi di trattamento con steroidi inalatori prima dell'arruolamento a quelli di Baker (età 6 mesi – 8 anni, a proposito come è stato possibile considerare per la RS solo quelli che avevano < 5 anni ?), che nel 30% dei casi stavano assumendo steroidi inalatori al momento dell'arruolamento]. Differenze nelle caratteristiche di partenza che rendono un pochino forzato, forse, aver raggruppato insieme tutti questi studi in una stessa analisi matematica.

4) Quali sono i risultati complessivi che si ricavano?

Favorevoli agli steroidi inalatori ma...se si va un po' ad analizzare... si può osservare che, come si è detto, il trial che porta più “voti” all'esito finale sia quello di Theresa Guilbert, il PEAK study. Esso prevedeva due anni di trattamento attivo con fluticasone spray con il distanziatore più un anno di osservazione durante il quale venivano registrati gli esiti raggiunti. Dai dati nudi e crudi offerti dallo studio di Theresa in questa meta-analisi fa “impressione” la riduzione del 37% (IC 95% da 21 a 50) del rischio di sviluppare una riacutizzazione che necessiti dell'impiego degli steroidi per os, ottenuta dal gruppo che assumeva fluticasone rispetto al placebo, nei primi 2 anni, quelli di terapia. Comprendendo molti partecipanti (285, 262 analizzati) si sono avuti parecchi eventi (le riacutizzazioni) che hanno pesato inevitabilmente poi sul risultato finale della meta-analisi. In realtà in termini assoluti la frequenza delle riacutizzazioni è avvenuta sia nel gruppo attivo che in quello di controllo con una frequenza clinicamente poco rilevante (0.57 vs 0.89, in pratica mezzo episodio/bambino/anno) OVVERO lo studio di Theresa pesa molto nella meta-analisi...con poco sforzo...; i benefici sono stati inoltre parziali, perché rappresentati, nel gruppo fluticasone rispetto a quello placebo da un aumento dei giorni liberi da episodi di wheezing (–35 giorni di wheezing in 2 anni), non accompagnato però da una riduzione nel numero delle visite non programmate e dei ricoveri per asma, marker significativi di un raggiungimento di un buon controllo sulla malattia. (Limiti che non appaiono dai dati “freddi” della RS). Lo scarso numero di episodi assoluti è uno dei motivi per cui a fronte di un eclatante 41% di riduzione del rischio complessivo di sviluppare una riacutizzazione “importante” (l'esito della meta-analisi), si abbia poi un beneficio assoluto molto più contenuto (NNT =7 ovvero ne beneficiano 1 bambino su 7 di quelli trattati con steroidi inalatori).

Le analisi di sensibilità eseguite per i vari sottogruppi (es atopici vs non atopici, ecc) essendo “post hoc”, non previste cioè nel disegno degli studi originali vanno accolte con grande cautela.

Conclusione principale: a mio modesto parere una RS un po' troppo superficiale e “stringata” che in molti punti non mi ha soddisfatto.

Conclusione secondaria: il rischio di fare un minestrone non dipende dalle Meta-analisi in quanto tali, ma da quelle non ben condotte!