

Esiste una terapia farmacologica per la sindrome delle apnee notturne?

Partecipanti al corso "La risoluzione di scenari clinici con il supporto della EBM come strumento di formazione continua per il pediatra"*

Abstract

Is there a pharmacologic therapy for sleep apnea syndrome?

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a sleep disorder occurring in about 1-4 children between 3 and 6 years of age. In order to evaluate the efficacy of pharmacologic treatments a bibliographic search was conducted. Fluticasone and azytromicin can reduce the recurrence of nocturnal apnea-hypopneas, but cannot reduce the incidence of adenoidectomies and tonsillectomies.

Quaderni acp 2007; 14(2): 73-74

Key words Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Adenoidectomy. Antibiotics. Intranasal fluticasone. Azytromicin

La *Sindrome delle Apnee Notturne (OSAS)* è un disturbo del sonno che interessa l'1-4% dei bambini tra i 3 e i 6 anni di età. È stata condotta una ricerca bibliografica allo scopo di valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Il fluticasone e l'azitromicina riducono la frequenza di episodi di apnee-ipopnee notturne, ma non sono efficaci nell'evitare il ricorso all'adenotonsillectomia.

Parole chiave *Sindrome delle apnee notturne (OSAS). Adenotonsillectomia. Antibiotici. Fluticasone. Azitromicina*

Scenario clinico

Sergio, 4 anni e 1/2, viene in ambulatorio perché russa dall'età di 2 anni e da circa 3 mesi, durante il sonno, "smette di respirare e si agita molto". I genitori sono molto preoccupati e, avendo letto che la principale causa di tali sintomi è l'ipertrofia adenotonsillare, mi chiedono se sia possibile sottoporre Sergio a un trattamento farmacologico che possa evitare l'intervento di adenotonsillectomia.

Background

La OSAS è un disturbo del sonno caratterizzato da episodi di totale-parziale

ostruzione delle prime vie aeree durante il riposo notturno. La OSAS rappresenta una fetta dei disordini del sonno che interessa una percentuale di bambini tra i 3 e i 6 anni compresa tra lo 0,7% e il 4%. La sindrome è stata trattata in dettaglio, nel 2006, su questa rivista [1].

Tale sindrome comporta un'ipossia notturna con frammentazione del sonno che, se non trattata, può provocare, tra l'altro, alterazioni della crescita e deficit cognitivi. L'adenotonsillectomia è il trattamento proposto in questi casi dalle linee guida, anche se una revisione sistematica della Cochrane conclude che non ci sono

studi di qualità soddisfacente a supporto di questo approccio [2-3].

L'adenotonsillectomia, però, se risolve i disturbi nella maggior parte dei pazienti, può comportare delle complicanze quali: complicazioni anestesologiche legate a depressione respiratoria dovuta alle sostanze usate per l'anestesia, disidratazione, compromissione della funzionalità respiratoria post-operatoria per l'edema delle alte vie respiratorie, aumento delle secrezioni, infine edema polmonare post-obstruttivo e morte legata all'intervento.

L'incidenza delle complicazioni respiratorie post-operatorie è compresa tra il 16 e il 27%. Le complicazioni a lungo termine includono: incompetenza del velo-pendulo e stenosi nasofaringea. Per dare una risposta ai genitori di Sergio ci chiediamo se esistano terapie farmacologiche alternative a quella chirurgica, efficaci nel ridurre l'ipertrofia adenotonsillare e le apnee notturne.

La domanda

In un bambino con OSAS [POPOLAZIONE], la terapia farmacologica [INTERVENTO] può ridurre il numero di apnee notturne [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Abbiamo innanzitutto condotto la ricerca su fonti di letteratura secondaria quali la *Cochrane Library* utilizzando il termine

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Studio	Popolazione	Farmaci	Durata	Outcome
Don et al., 2005 Setting: ORL Children's Hospital Los Angeles (USA)	22 bambini età 2-12 anni	11 bambini Azitromicina (12 mg/kg/die nei giorni: 1-5; 11-15; 21-25). 11 bambini Placebo	1 mese di trattamento seguito da un follow-up di 6 mesi (visita mensile)	Miglioramento indice Apnea ostruttiva-ipoapnea prima (basale) e dopo 2 settimane dalla fine
Brouillette et al., 2001 Setting: ORL Children's Hospital Montreal (Canada)	25 bambini età 1-10 anni	13 bambini Fluticasone (50 mcg per narice, 2 volte/die per la 1 ^a sett.; 1/die per le successive 5 sett.). 12 bambini Placebo	6 settimane di trattamento seguito da un follow-up non ben definito per i 6 mesi successivi	Miglioramento indice Apnea ostruttiva-ipoapnea confrontato prima (basale) e dopo 6 settimane di trattamento

Per corrispondenza:
Maria Francesca Siracusano
e-mail: marsirac@tin.it

TABELLA 2: RISULTATI DEGLI STUDI

Studio	Outcome	EER	CER	ABI	NNT
Don et al.	Riduzione AHI	9/11 81,8%	4/11 36,4%	45,5% (IC: 7,2%-83,7%)	2,2 (IC: 1,2-13,8)
	Evitamento intervento chirurgico	3/11 27,3%	1/11 9,1%	18,2% (IC: -14,7%-51%)	5,5 (n.a.)
Brouillette et al.	Riduzione AHI	12/13 92,3%	6/12 50%	42,3% (IC: 9,1%-75,5%)	2,4 (1,3-10,9)
	Evitamento intervento chirurgico	7/13 53,8%	3/12 25,0%	28,8% (IC: -9,2%-66,9%)	3,5 (n.a.)

n.a. = non applicabile

Glossario

AHI: indice apnea ostruttiva/ipopnea

IC: intervallo di confidenza

Event Rate (ER): proporzione di pazienti di un gruppo nel quale si osserva un evento

Experimental Event Rate (EER): eventi presenti nel gruppo sperimentale

Control Event Rate (CER): eventi presenti nel gruppo controllo (sono espressi in percentuale)

Absolute Benefit Increase (ABI): differenza aritmetica tra gli eventi, espressi in percentuale, presenti nel gruppo sperimentale e nel gruppo controllo

Number Needed to Treat (NNT): numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio. Lo si ottiene con il calcolo $1/ABI$.

“Sleep Apnea, Obstructive”. Sono stati trovati 7 articoli, di cui 2 pertinenti: una revisione sull’adenotonsillectomia e il protocollo di studio sull’ossigeno-terapia nella OSAS (2). Dopo aver verificato nel browser MeSH di PubMed l’esistenza dei termini *Child; Sleep Apnea, Obstructive; Drug Therapy*, abbiamo utilizzato la stringa di ricerca: “*Child*” [MeSH] AND “*Sleep Apnea, Obstructive/drug therapy*” [MeSH]. Limitando la ricerca per *Randomized Controlled Trials* si ottengono 8 articoli, 2 dei quali pertinenti [4-5].

Risultati

La *tabella 1* riassume le caratteristiche degli studi di Don, et al. [4] e di Brouillette, et al. [5]. In entrambi si osserva una riduzione dell’indice apnea ostruttiva-ipopnea (AHI) rispetto al basale (outcome principale); il fluticasone ha mostrato nel confronto con il placebo una differenza statisticamente significativa ($-5,0 \pm 1,0$ vs $2,2 \pm 3,3$;

$p=0,04$); non vi è, invece, per l’azitromicina confrontata con il placebo ($-0,97 \pm 2,09$ vs $3,41 \pm 3,01$). La risposta alla terapia calcolata come percentuale di pazienti con riduzione dell’AHI è maggiore nei trattati con i farmaci (*tabella 2*): 82% con azitromicina vs 36% con placebo (non significativo), e 92% con fluticasone vs 50% con placebo ($p=0,03$). È necessario trattare 2 pazienti con i farmaci per avere un beneficio in più rispetto al placebo: l’NNT calcolato risulta uguale a 2,2 (IC 95%: 1,2-13,8) per l’azitromicina e 2,4 (IC 95%: 1,3-10,9) per il fluticasone. Valutando, però, un endpoint più rilevante dal punto di vista clinico come quello di evitare l’intervento chirurgico, che è quello che ci interessa per il futuro di Sergio, non si osservano differenze statisticamente significative per nessuno dei due trattamenti sperimentali.

Conclusioni

In base ai risultati degli studi, l’impiego

della terapia antibiotica nelle OSAS, come alternativa alla terapia chirurgica, non è documentato da evidenze di efficacia.

Il fluticasone per via intranasale riduce in maniera statisticamente significativa gli episodi di apnee-ipopnee notturne, suggerendo che i corticosteroidi topici possono migliorare l’apnea ostruttiva in età pediatrica. Il fatto che lo studio sia stato interrotto prematuramente inficia, però, l’attendibilità dei risultati. Ma, soprattutto, non sono stati osservati benefici nell’evitare l’intervento chirurgico. I corticosteroidi inalatori potrebbero essere presi in considerazione come trattamento farmacologico nei pazienti con ostruzione modesta che non richiede l’intervento chirurgico per ridurre il numero di episodi notturni. Sottolineiamo, infine, che entrambi gli studi sono stati condotti in un numero limitato di pazienti e sono pertanto necessari studi più ampi. ♦

* Sandro Bianchi, Miriana Callegari, Elena Cama, Roberta Ciambra, Pasquale Causa, Isodiana Crupi, Giuseppe De Caro, Paolo Fiammengo, Giuseppe Liotta, Stefania Manetti, Federico Marolla, Luisa Marolla, Gianfranco Mazzarella, Manuela Pasini, Salvatore Pellegrino, Ivo Picotto, Franco Raimo, Antonella Stazzoni, Laura Reali, Mara Tommasi, Giacomo Toffol, Michele Valente, Margherita Zanellato, Luisa Zuccolo, Sergio Conti Nibali, Maria Francesca Siracusano, Antonio Clavenna.

Vedi anche l’articolo a pag. 82.

Bibliografia

- (1) Vigo A, Braghirioli A, Malorgio E, et al. OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Quaderni acp 2006;13:130-4.
- (2) American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2002;109:704-12.
- (3) Lim J, McKean M. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001. Issue 3. Art. No. CD003136. DOI:10.1002/14651858. CD03136.
- (4) Don DM, Goldstein NA, et al. Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:562-8.
- (5) Brouillette RT, Manoukian JJ, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. J Pediatr 2001;138:838-44.