

Episodi simil-asmatici ricorrenti in bambini di 1-3 anni e azitromicina, poche certezze da un RCT

Stokholm J, Chawes Bo L, Vissing N H, et al.

Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet Respir Med 2016; 4:19- 26

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato in doppio cieco cross-over per valutare l'effetto del trattamento con azitromicina (versus placebo) sulla durata dei sintomi respiratori in bambini da 1 a 3 anni con ricorrenti episodi simil-asmatici.

Popolazione

Sono stati arruolati 72 bambini di età compresa tra 1 e 3 anni provenienti dalla coorte COPSAC (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010) in Danimarca con diagnosi di episodi simil-asmatici ricorrenti, ovvero almeno 5 episodi di sintomi respiratori in un periodo di 6 mesi, o 4 settimane di sintomi respiratori continui, o un episodio acuto severo che ha richiesto prednisolone orale o l'accesso in ospedale. Di questi bambini sono stati presi in considerazione gli episodi della durata di almeno 3 giorni caratterizzati da tosse, broncospasmo, dispnea tali da interferire col benessere del bambino. Sono stati presi in esame 158 episodi (per ogni bambino potevano essere considerati al massimo 7 episodi). I criteri di esclusione erano: allergia ai macrolidi, malattie epatiche, cardiache, renali e neurologiche e comparsa di segni clinici e biomorali di polmonite prima di iniziare il trattamento. Il setting era l'Unità di Ricerca del COPSAC presso l'Ospedale Herlev e Gentofte.

Intervento

79 episodi randomizzati a ricevere una dose di 10 mg/kg/die di azitromicina per 3 giorni consecutivi.

Controllo

79 episodi randomizzati a ricevere un placebo di aspetto e gusto simile all'azitromicina per 3 giorni consecutivi.

Outcome/Esiti

Outcome primario: verificare la durata (riportata sul diario tenuto dai genitori) del periodo sintomatico dopo l'inizio del trattamento.

Outcome secondari: valutare il tempo intercorso tra l'episodio trattato e il successivo, il numero di episodi che hanno necessitato di ospedalizzazione o di steroidi orali, la durata di somministrazione di beta2 agonisti dopo il trattamento.

Tempo

Reclutamento dal 17 novembre 2010 al 28 gennaio 2014.

Risultati principali

207 dei 700 bambini della coorte principale hanno avuto episodi di simil-asmatici ricorrenti nei primi 3 anni di vita; di questi 72 (35%) sono stati inclusi, con 158 episodi randomizzati. La durata media degli episodi dopo il trattamento è stata 3,4 giorni per gli episodi trattati con azitromicina e 7,7 giorni per il placebo con una differenza del 63.3% (IC 95% 56.0 - 69.3; $p < 0.0001$). Il vantaggio era maggiore quanto più precocemente era iniziato il trattamento: riduzione dell'83% se iniziato prima del sesto giorno dall'esordio dei sintomi, contro riduzione del 36% se iniziato dopo il sesto giorno.

Conclusioni

L'azitromicina riduce la durata degli episodi simil-asmatici nei bambini da 1 a 3 anni suggerendo che questo farmaco potrebbe avere un ruolo nel trattamento acuto delle riacutizzazioni.

Altri studi sull'argomento

Lo studio degli effetti immunomodulatori, antinfiammatori e rimodellanti della mucosa respiratoria attribuiti ai macrolidi è di attuale forte interesse. Una revisione sistematica e metanalisi condotta su 6 studi pediatrici nel 2013, ha messo in evidenza che l'aggiunta di macrolidi in pazienti con asma corticosteroide-dipendente ha migliorato il FEV1 e consentito un décalage della dose quotidiana steroidea [1]. Una più recente revisione Cochrane, condotta su bambini e adulti con diagnosi di asma trattati con macrolide per più di 4 settimane, non ha mostrato alcun beneficio sui maggiori outcome (esacerbazione sintomi, terapia cortisonica, qualità della vita, utilizzo farmaci salvavita) versus placebo; il trattamento con macrolidi nel sottogruppo di soggetti con asma non eosinofila mostrerebbe invece qualche beneficio [2]. In un più recente studio nei bambini dai 12 ai 71 mesi di età, con storia di ricorrenti gravi problemi a carico delle basse vie respiratorie (LRTI), l'uso precoce di azitromicina in corso di RTI rispetto all'uso di placebo ne riduce la probabilità di sviluppo [3]; questo studio è stato oggetto di una recente scheda della newsletter pediatrica (*Newsletter pediatrica Quaderni acp 2015;23(3):n.4*).

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio in oggetto rappresenta un filone di ricerca del COPSAC 2010, volto a indagare l'interazione tra geni, esposizioni nella vita perinatale e successivo sviluppo di patologie croniche infiammatorie correlate allo stile di vita come l'asma; con questi dati poco aggiunge in tema di nuove prospettive terapeutiche per il wheezing prescolare.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il disegno dello studio è di tipo cross-over, come peraltro descritto nella presentazione pubblicata nel 2013 ma non più riportato nel lavoro attuale; infatti sono randomizzati gli episodi e non i pazienti, senza segnalazione di un eventuale bilanciamento tra episodi trattati col farmaco ed episodi trattati con placebo né di un periodo di washout. Le modalità di randomizzazione e le garanzie di cecità sembrano adeguate. I sintomi utilizzati per definire eligibili sia i soggetti che i singoli episodi sono eterogenei e possono essere ricondotti a quadri clinici molto diversi, tuttavia gli autori fanno riferimento a uno score composito precedentemente validato. L'outcome primario è stato valutato su un diario tenuto dai genitori e non con una valutazione obiettiva. Il gruppo dei partecipanti (72) è stato confrontato con gli altri bambini della coorte eligibili (135) che non hanno partecipato al trial, risultando come unica differenza una più alta percentuale di madri asmatiche (44% vs 28%) nel primo gruppo. Infine l'analisi è stata condotta per protocollo e non per intenzione a trattare.

Esiti: l'esito è clinicamente rilevante.

Conflitto di interesse: un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti dalla Chiesi Farmaceutici. Tuttavia non è stato dichiarato che la Lundbeck Foundation, che ha contribuito al finanziamento dello studio, ha un accordo di collaborazione con la Teva Farmaceutici che ha fornito l'azitromicina.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione, che nell'obiettivo degli autori non avrebbe dovuto essere selezionata, risente in realtà di un bias di reclutamento iniziale, infatti le donne partecipanti allo studio COPSAC 2010, rispetto a un campione che non aveva aderito, erano caratterizzate da una più alta prevalenza di asma, eczema e febbre da fieno, patologie coincidenti con l'oggetto dello studio. Questo può spiegare l'elevata percentuale (30%) di bambini con episodi ricorrenti simil-asmatici nei primi 3 anni di vita.

Tipo di intervento: l'intervento è realizzabile nella nostra realtà, ma, come affermano gli stessi autori nella discussione, i dati non forniscono sufficiente evidenza per raccomandare questo trattamento nella pratica clinica.

1. Mikailov A, Kane I, Aronoff SC, et al. Utility of adjunctive macrolide therapy in treatment of children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2013;6:23-9
2. Kew KM, Undela K, Kotorts I, et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 15;(9):CD002997
3. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2015;314(19):2034-44

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Modena:

Robertina Bosi, Chiara Bussetti, Jennifer Chiarolanza, Sara Denti, Nicola Guaraldi, Francesca Lami, Claudio Mangialavori, Silvia Marchi, Maila Massari, Miriam Prodi, Alice Motta, Cristiano Rosafio, Giulia Tacconi, Giulia Tediosi.