

# Corticosteroidi inalatori quotidiani ed intermittenti nei bambini in età prescolare con wheezing ricorrente. Una metanalisi

Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al.

Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis

Pediatrics 2016;137 (6): e20154496

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Metanalisi con la raccolta delle prove degli effetti di corticosteroidi inalatori (CSI) somministrati quotidianamente, corticosteroidi inalatori somministrati in maniera intermittente e montelukast (MLK) nel prevenire le esacerbazioni severe fra i bambini in età prescolare con wheezing ricorrente.

### Popolazione

Sono stati inclusi studi randomizzati controllati i cui partecipanti fossero bambini di età inferiore a 6 anni con asma o wheezing ricorrente, definito come presenza di 2 o più episodi nell'ultimo anno. Sono stati esclusi gli studi i cui partecipanti erano solo bambini con età inferiore ai 2 anni. Sono stati inclusi gli studi che avessero come outcome primario severe esacerbazioni che necessitavano dell'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica (orale o intravenosa). La ricerca degli studi è stata fatta in 3 database (Medline, Embase e CENTRAL) dal loro inizio al febbraio 2015. Sono inoltre stati esaminati gli abstract delle Pediatric Academic Societies (2002-2014), gli atti dei convegni dell'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (1996-2015), le bibliografie degli articoli inclusi, le prime 200 citazioni di Google Scholar. Sono stati valutati 3.982 lavori, di cui solo 123 sono risultati eleggibili. Di questi 22 comprendenti un totale di 4.550 bambini, sono stati inclusi nella analisi qualitativa e quantitativa.

### Intervento / Controllo

15 studi comparavano la terapia giornaliera con corticosteroidi inalatori vs placebo, 6 studi confrontavano l'uso intermittente di CSI vs placebo, 2 studi confrontavano l'uso quotidiano di CSI vs l'uso intermittente di CSI, 2 studi confrontavano qualunque tipo di utilizzo di CSI vs qualunque regime di utilizzo del MLK.

### Outcome/Esiti

*Outcome primario:* rischio di riacutizzazioni severe tali da richiedere l'uso di corticosteroidi per via sistemica.

*Outcome secondario:* evidenziare gli effetti di queste strategie preventive su specifici fenotipi di bambini con wheezing ricorrente in età prescolare.

### Tempo

Fino a Febbraio 2015.

## Risultati principali

I 15 studi che confrontano i CSI quotidiani a dosi medie con placebo hanno mostrato una riduzione degli episodi di riacutizzazione (RR 0.70, IC 95% 0.61, 0.79, NNT=9). L'analisi per sottogruppi mostra, nei bambini con asma persistente, una maggiore efficacia dei CSI quotidiani rispetto al placebo (RR 0.56, IC 95% 0.46, 0.70, NNT=11) e un unico studio anche rispetto al MLK (RR 0.59, IC 95% 0.38, 0.92). Nei bambini con asma intermittente o wheezing virale 5 studi hanno mostrato una riduzione delle riacutizzazioni con CSI intermittenti ad alte dosi rispetto al placebo (RR 0.65, IC 95% 0.51, 0.81, NNT=6).

## Conclusioni

Questa meta-analisi rileva una forte evidenza a favore dell'utilizzo di CSI somministrati giornalmente nel prevenire le esacerbazioni nei bambini in età prescolare affetti da wheezing ricorrente, in particolare nei bambini con asma persistente. Nei bambini con asma intermittente o virus-indotto l'evidenza supporta maggiormente l'utilizzo intermittente di CSI ad alte dosi (**Box**) per prevenire le esacerbazioni.

## Altri studi sull'argomento

Nella linea guida internazionale Globale Initiative for Asthma 2016 [1] si raccomanda l'uso quotidiano di CSI a basse dosi come prima linea di intervento nei bambini con asma persistente. L'uso degli antileucotrieni viene considerata una opzione meno efficace da riservare ai casi con difficoltà inalatorie. Per i bambini con wheezing intermittente virus indotto, non sufficientemente controllato dalla somministrazione di beta agonisti a breve durata d'azione, viene indicata la possibilità dell'utilizzo intermittente di CSI. In altre linee guida, come quella britannica del 2016 [2] e australiana del 2016 [3], viene indicato l'uso di CSI inalatori a basse dosi come prevenzione delle riacutizzazioni nell'asma persistente, mentre non vi è nessuna indicazione per l'uso intermittente di CSI nei casi di wheezing intermittente postvirale. Una recente revisione sistematica [4] riporta l'uso giornaliero di CSI come strategia di maggiore efficacia per i bambini in età prescolare con asma persistente. Per i bambini affetti da wheezing intermittente postvirale si riscontra come un uso intermittente di CSI ad alte dosi all'esordio dei sintomi sia efficace nel ridurre la necessità di corticosteroidi per via sistemica, mentre non si rileva nessuna efficacia con l'uso intermittente di CSI a basse dosi. Anche in questa revisione si evidenzia la minore efficacia degli antileucotrieni rispetto ai CSI usati continuativamente nelle prevenzioni delle riacutizzazioni in caso di asma.

## Che cosa aggiunge questo studio

Questa revisione conferma la validità nei bambini di età prescolare della terapia continuativa con CSI per prevenire le esacerbazioni in caso di asma persistente e afferma la validità dell'uso intermittente di CSI ad alte dosi per prevenire le riacutizzazioni dovute a virus delle prime vie respiratorie.

## Commento

### Validità interna

Revisione ben condotta e che rispetta tutti i criteri per valutare la qualità delle revisioni sistematiche e metanalisi.

**Disegno dello studio:** la revisione è dichiaratamente condotta in accordo col PRISMA. Sono stati correttamente valutati sia i rischi di bias che l'eterogeneità. Sono state inoltre condotte analisi per sottogruppi ben definite e dettagliate. Nonostante siano stati esclusi gli studi che riguardavano solo bambini di età inferiore ai 2 anni, in molti degli studi considerati erano compresi anche bambini di età inferiore a tale età, che quindi avrebbero potuto essere casi di bronchiolite. Non è stato registrato il protocollo.

**Esiti:** gli esiti sono stati ben definiti e sono clinicamente rilevanti.

**Conflitto di interesse:** due autori dichiarano di avere avuto in passato rapporti con case farmaceutiche.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è simile a quella che affrisce nei nostri ambulatori. La revisione distingue 2 fenotipi: asma persistente e wheezing intermittente postvirale, con la possibilità di differenziare l'intervento terapeutico. Si deve però tenere conto che tale distinzione non è sempre facilmente riconoscibile in clinica e che spesso è presente il passaggio da un fenotipo all'altro. Sarebbe necessario individuare ulteriori criteri per definire i 2 fenotipi. Sarebbero necessari studi per meglio definire i dosaggi ottimali di CSI, la durata della terapia e il rischio di effetti collaterali, soprattutto nel caso di virus per poter limitare l'esposizione agli steroidi.

**Tipo di intervento:** l'intervento è assolutamente fattibile e già attuato nella nostra realtà sia ambulatoriale che ospedaliera.

1. Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 153 • British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016
3. Australian Asthma Handbook 1.2. 2016. [www.asthmahandbook.org.au](http://www.asthmahandbook.org.au)
4. Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract.* 2016;2:5

### 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.

## Box

### CSI ad alte dosi negli studi valutati dalla metanalisi

- Budesonide 1mg BID per aerosol
- Budesonide 0.8mg BID con distanziatore
- Budesonide 1.6mg BID con distanziatore
- Budesonide 0.4mg QID con distanziatore
- Fluticasone 750µg BID con distanziatore
- Beclometasone 750µg TID con distanziatore