

# Il prednisolone per via orale riduce i tempi di ricovero in bambini con broncospasmo virus-associato.

## I risultati di un RCT

Foster SJ, Cooper MN, Oosterhof S, et al.

**Oral prednisolone in preschool children with virus-associated wheeze: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**

Lancet Respir Med 2018;6(2):97-106

*Le bronchiti asmatiche interessano almeno 1 bambino su 3 in età prescolare. Per quanto riguarda il trattamento degli episodi acuti non è ancora chiara l'utilità di un cortisonico per via orale. Secondo uno studio clinico australiano una dose di prednisolone di 1 mg/kg/die in un'unica somministrazione per 3 giorni riduce il tempo di ospedalizzazione di 12 ore nei casi più gravi o con storia di asma. I risultati dello studio confermerebbero l'utilità di tale terapia per i casi di entità grave e non per quelli di entità lieve-moderata gestiti a domicilio.*

### **Oral prednisolone reduces hospitalization time in children with virus-associated bronchospasm. The results of an RCT**

*Asthmatic bronchitis affects at least 1 in 3 children in preschool age. For the treatment of acute episodes the usefulness of oral cortisone is not clear. According to an Australian clinical study a prednisolone dose of 1 mg / kg / day in a single administration for 3 days reduces the hospitalization time of 12 hours in the most severe cases or with a history of asthma. The results of the study would confirm the usefulness of this therapy for severe cases, not for the moderate ones managed at home.*

## Metodo

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Trial randomizzato controllato in doppio cieco, di non inferiorità (**Glossario**), per valutare l'efficacia del placebo versus il prednisolone per os in bambini con wheeze-virus associato. Successiva analisi di superiorità, per valutare se il prednisolone abbia un'efficacia superiore al placebo.

### **Popolazione**

624 bambini tra i 24-72 mesi che accedono al pronto soccorso del Princess Margaret Hospital, Perth, WA, Australia, ospedale di 3° livello, con diagnosi clinica di broncospasmo e segni o sintomi di virosi delle alte vie respiratorie.

**Criteri di esclusione:** saturazione inferiore al 92% in aria ambiente; critical wheeze (silenzio respiratorio all'auscultazione o segni di esaurimento con o senza cianosi); evidenze di shock o sepsi batterica; varicella; alto sospetto di possibile diagnosi alternativa (wheeze da inalazione da corpo estraneo); precedente ricovero in terapia intensiva per wheeze o asma; prematurità (età gestazio-

nale alla nascita inferiore a 34 settimane); patologia cardiaca o respiratoria nota; terapia con immunosoppressori o immunodeficienza; anomalie a carico delle alte vie aeree; terapia con corticosteroidi nelle precedenti 2 settimane; allergia al prednisolone.

### **Intervento**

Prednisolone 1 mg/kg/die in un'unica somministrazione per 3 giorni.

### **Controllo**

Placebo in un'unica somministrazione per 3 giorni.

### **Outcome/Esiti**

**Primario:** tempo di permanenza in ospedale

**Secondari (dati pubblicati in un articolo successivo):** 1. entro 7 giorni dalla dimissione: necessità di rivalutazione, nuovo ricovero, media delle somministrazioni di salbutamolo, durata medi dei sintomi residui, necessità di ulteriori terapie; 2. dopo 3 mesi: ricorrenza di wheezing, somministrazione di farmaci e numero di valutazioni per wheezing.

### **Tempo**

I bambini sono stati selezionati e arruolati tra l'11 giugno 2012 e il 10 giugno 2015.

## Risultati principali

Il tempo trascorso in ospedale prima della dimissione risulta superiore (di 169 minuti) nel gruppo che ha assunto il placebo (540 min, differenza interquantile [IQR] 124 - 971) rispetto al gruppo che ha assunto prednisolone (370 min, IQR 121 - 709). L'efficacia del placebo è quindi risultata inferiore a quella del prednisolone. Nell'analisi di superiorità condotta su 605 pazienti la permanenza in ospedale è di 0.79 (IC 95% 0.64, 0.97, p=0.227) per il gruppo che ha assunto prednisolone, rispetto al gruppo che ha assunto placebo (rapporto non aggiustato della media geometrica) e si modifica di poco se corretto per età, storia personale o familiare di atopia, gravità del broncospasmo, presenza del virus (p=0.80, IC 95% 0.65, 0.99, p=0.0393). La riduzione complessiva del 13% dei bambini che rimangono in ospedale per più di 12 ore suggerisce che devono essere trattati 8 pazienti per avere

una dimissione precoce. Il prednisolone riduce in maniera significativa il rischio di una permanenza in ospedale maggiore di 12 ore tanto più l'attacco di broncospasmo è grave (19%), se vi è una precedente diagnosi di asma (15%), se è stato somministrato salbutamolo a domicilio (18%). Dei bambini che rientrano in queste categorie l'analisi intention to treat rileva che ne devono essere trattati 6 per evitare un ricovero di più di 12 ore. Sono stati seguiti fino a 3 mesi dalla dimissione 576 (97%) dei 605 pazienti arruolati. Dei 26 pazienti che si sono ripresentati in pronto soccorso (15 erano del gruppo trattato con prednisolone e 13 del gruppo placebo), 15 pazienti sono stati rimandati a casa (9 vs 6) e il cortisone è stato prescritto a 3 bambini del gruppo del prednisolone e a 2 del gruppo placebo. Dei bambini trattenuti un numero sovrapponibile nei due gruppi ha avuto necessità di ricovero in reparto o terapia intensiva. Non sono state trovate differenze nel follow-up dei due gruppi per il numero di visite mediche, episodi ricorrenti di broncospasmo o il numero di diagnosi successive di asma. Nessuna reazione avversa di rilievo si è verificata durante lo studio o il periodo di follow-up.

## Conclusioni

Il prednisolone per os 1mg/kg in dose unica giornaliera per 3 gg ha un chiaro beneficio rispetto al placebo nel ridurre la permanenza in ospedale dei bambini con broncospasmo da infezione virale, in particolare di quelli con forme gravi o storia di asma, ed è ben tollerato.

## Altri studi sull'argomento

In uno studio multicentrico inglese 687 bambini di età tra 1 e 5 anni, che si sono presentati al Pronto Soccorso per un episodio di asma infettivo, sono stati randomizzati a ricevere 1 mg/kg/die di prednisolone per 5 giorni o il placebo in aggiunta al trattamento con albuterolo inalatorio, che veniva fatto in tutti i casi [1]. La terapia con prednisolone per os non è risultata efficace nel ridurre il numero e la durata delle ospedalizzazioni, né lo score clinico a giudizio dei medici e dei genitori a distanza di 7 giorni. Una revisione sistematica con metanalisi valuta l'efficacia dei corticosteroidi per os rispetto al placebo in bambini in età prescolare con asma acuto/riesacerbazione di wheezing: 11 studi (1.733 pazienti) vengono inclusi nell'analisi (4 riguardano pazienti ambulatoriali, 5 condotti in ospedale, 2 in pronto soccorso) [2]. Nel gruppo dei pazienti a domicilio i bambini trattati con corticosteroidi hanno avuto un tasso maggiore di ospedalizzazione, negli studi condotti in pronto soccorso i bambini che hanno assunto corticosteroidi hanno avuto un rischio inferiore di ospedalizzazione, i bambini ricoverati che hanno assunto corticosteroidi hanno avuto minore bisogno di successivi cicli di terapia steroidea di quelli in placebo. Il trattamento con steroidi per os in ospedale e in pronto soccorso può essere utile nei bambini in età prescolare con frequente riacutizzazione di asma/wheezing. Ricordiamo infine la FAD ACP del 2015 riguardante le bronchiti asmatiche ricorrenti in età prescolare, in cui si afferma che vi sarebbe una indicazione all'uso di un cortisonico orale (prednisone 1-2 mg/Kg o betametasona 0.1-0.2 mg/Kg per 3-5 giorni) nei casi gravi che richiedono una ospedalizzazione, ma non in quelli di grado lieve-moderato [3].

## Che cosa aggiunge questo studio

I risultati di questo studio, a differenza di quelli di precedenti studi, sono applicabili a pazienti con wheeze virale senza bronchiolite in quanto il limite inferiore di età dei pazienti è di 2 anni. Dall'analisi dei sottogruppi si evidenzia che il corticosteroide per os è più efficace nei pazienti con broncospasmo più severo o con una storia di asma.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio si occupa di un problema preciso e chiaramente focalizzato. Vi è una definizione precisa di popolazione dell'esposizione e degli outcome di interesse, il campione è numeroso. La valutazione dell'outcome è in cieco rispetto all'esposizione anche nella successiva analisi di superiorità. Pochi i pazienti persi (624 arruolati e 605 inclusi nell'analisi). Limiti dello studio: il trial è stato condotto in un solo centro; l'arruolamento è stato difficile a causa dell'intenso lavoro e del frequente turn over del personale del pronto soccorso; la numerosità dei sottogruppi è scarsa rispetto al numero totale dei pazienti considerati. L'analisi di superiorità fatta è uno studio post hoc, da una popolazione selezionata per la non inferiorità, e la sua affidabilità è quindi limitata.

**Esiti:** l'esito considerato è ben definito.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse. Lo studio è sovvenzionato dal Western Australian Department of Health.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** si tratta di una popolazione selezionata: bambini ricoverati in un ospedale di 3° livello, con un'alta frequenza di diagnosi di asma (15%).

**Tipo di intervento:** dai risultati dello studio la somministrazione di prednisolone per os risulta utile nell'abbreviare il ricovero ospedaliero di 2-3 ore in un setting australiano, senza significativi effetti sul follow-up; solo nei bambini con una anamnesi di asma o sintomi gravi la permanenza media è più breve di 12 ore. In un ambiente di cure come il nostro, con diversi algoritmi di osservazione ospedaliera e/o modalità di ricovero è da stabilire il reale beneficio di questo esito per il bambino e per il Servizio Sanitario.

1. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Eng J Med* 2009;360:329-38

2. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with a meta-analysis. *Ped Pulmon* 2016; 51(8):868-76

3. De Seta F, De Seta L, Sabbatino MS. Le bronchiti asmatiche ricorrenti nel bambino in età prescolare. *Quaderni ACP* 2015; 22(3): 109-114

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

## Glossario

### **Gli studi di non inferiorità: utilità e criticità**

La sperimentazione clinica universalmente accettata come gold standard della ricerca medica è quella randomizzata e controllata (Randomized Controlled Trial, RCT), che prevede il confronto di due trattamenti per verificare se si equivalgono oppure se uno dei due risulta migliore, da questo obiettivo nascono gli studi di equivalenza, di superiorità e di non inferiorità. Uno studio di non-inferiorità ha l'obiettivo di dimostrare che il nuovo farmaco non è meno efficace (entro un margine prefissato, detto margine di non inferiorità, che identifica in genere una differenza non rilevante dal punto di vista clinico) del farmaco di confronto e il nuovo farmaco viene giudicato "non-inferiore" se il limite inferiore di confidenza per la differenza tra i due farmaci non è inferiore al margine di non-inferiorità. Uno studio di non inferiorità potrebbe rivelarsi utile quando si voglia valutare se un trattamento sia più sicuro rispetto a quello di riferimento, oppure se possa offrire dei vantaggi in termini di compliance o di costi, o ancora quando si vogliono mettere a confronto diversi dosaggi, formulazioni o vie di somministrazioni di uno stesso farmaco.

### **Vantaggi**

In genere, gli studi di non-inferiorità richiedono l'arruolamento di un numero di pazienti inferiore rispetto agli studi di equivalenza o di superiorità, sono più brevi, sono meno costosi e hanno minori probabilità di produrre risultati deludenti, quindi è facile che gli studi di non-inferiorità vengano condotti più frequentemente rispetto a studi di equivalenza o di superiorità per confrontare nuovi farmaci rispetto a terapie consolidate, anche perché la dimostrazione della non inferiorità è sufficiente per l'immissione in commercio del nuovo farmaco.

### **Analisi post-hoc**

Uno studio di non-inferiorità inoltre non esclude che il farmaco testato possa essere più efficace del farmaco di controllo e, una volta dimostrata la non-inferiorità, è possibile (e a volte utile) effettuare un'ulteriore test statistico che valuti specificamente l'eventuale superiorità del nuovo farmaco. Si tratta di un'analisi a posteriori, o post-hoc analysis. Con questo termine si indica l'insieme delle analisi statistiche non contemplate nel protocollo di ricerca ed effettuate dopo la conclusione della raccolta dei dati. Sono in genere analisi per sottogruppi (la numerosità dei quali può essere non adeguata) e i cui risultati possono essere assolutamente casuali, quindi non accettabili; in letteratura sono riportati molti esempi di ricerche nelle quali i risultati ottenuti con l'analisi post-hoc e sono poi stati smentiti da ricerche successive. Inoltre negli studi di buona qualità il ricercatore decide *prima* di effettuare lo studio il valore del parametro studiato nel gruppo di controllo e la differenza che vuole poter vedere, il livello di alfa e di beta, e di conseguenza predetermina la numerosità dei soggetti da reclutare in ogni gruppo e solo dopo aver realizzato lo studio misura sui dati ottenuti la probabilità (p) di ottenere i dati rilevati (R. Buzzetti).

### **Potenziali problemi degli studi di non inferiorità**

#### *Definizione dei margini di confidenza*

La definizione del margine di equivalenza o di non-inferiorità è fondamentale, ma la scelta è arbitraria e può essere complicata. Di solito, il margine rappresenta la differenza minima clinicamente accettabile. Più ristretto è il margine, tanto più alto deve essere il numero di pazienti da arruolare per identificare con certezza una differenza tra i trattamenti.

#### *Numerosità della dimensione del campione*

Pertanto accade spesso che chi progetta lo studio, per limitare le dimensioni del campione, tende a fissare margini quanto più ampi possibili. L'ampiezza dei margini influenza però anche la probabilità di risultati fuorvianti: più ampi sono i margini, maggiore è il rischio che un trattamento meno efficace risulti erroneamente non-inferiore (percentuale di falsi-positivi); più ristretti sono i margini, più aumenta il rischio di rifiutare erroneamente un trattamento che è realmente non-inferiore (percentuale di falsi-negativi).

Una delle migliori schede valutative sia per la conduzione che per l'analisi di uno studio di non inferiorità è quella prevista dal CONSORT nella variante specifica per gli studi di non inferiorità (<http://www.consort-statement.org/checklists/view/650-non-inferiority-and-equivalence-trials/784-title>)

### **Bibliografia**

1. <http://www.informazionisuifarmaci.it/test-di-equivalenza-e-non-inferiorita>
2. [https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010\\_5\\_3.pdf](https://www.evidence.it/articoli/pdf/2010_5_3.pdf)