

Nel croup la terapia orale con desametasone o prednisolone a basso dosaggio non è inferiore a quella con desametasone a dosaggio standard: i risultati di un RCT

Parker CM, Cooper MN.

Prednisolone Versus Dexamethasone for Croup: a Randomized Controlled Trial

Pediatrics 2019;144(3):1-9

Questo studio australiano condotto in un contesto di medicina d'urgenza, prospettico, in doppio cieco e randomizzato evidenzia la non inferiorità del desametasone a basso dosaggio e del prednisolone rispetto al quella con desametasone a dosaggio standard nel trattamento del croup. Nonostante alcuni limiti legati al reclutamento - arruolamento di 1 su 7 degli eleggibili - e alla perdita al follow-up (circa il 30%), il trial ha randomizzato 1.231 pazienti. La scheda presenta inoltre il punteggio di Westley per la misurazione della gravità del croup.

Oral therapy with low doses of prednisolone or dexamethasone in the treatment of croup is not inferior to standard doses: results of a RCT

This double blind randomized prospective Australian study in an emergency department underlines the non-inferiority of low-dose dexamethasone and prednisolone compared to standard-dose dexamethasone in the treatment of the croup. Despite some limitations related to the recruitment - enrollment of 1 in 7 of the eligible ones - and to the loss to follow-up (about 30%), the trial randomized 1.231 patients. The newsletter document also presents Westley's score for measuring the severity of the croup.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio prospettico in doppio cieco randomizzato di non inferiorità sul trattamento del croup in cui viene confrontata l'efficacia del trattamento tradizionale per os in dose unica con desametasone (D) a 0.6 mg/kg versus due alternative terapeutiche: D a basso dosaggio (0.15 mg/kg) e Prednisolone (P) a 1 mg/kg (dosaggio equivalente a D 0.15 mg/kg). La non inferiorità è stata definita come il limite superiore della seconda deviazione standard dell'intervallo di confidenza per una riduzione non superiore a 0.5 punti della scala di Westley nei gruppi di intervento rispetto al trattamento standard.

Popolazione

1.231 pazienti pediatrici (età media 30 mesi) visitati presso due centri di medicina di urgenza ospedalieri in Australia. La diagnosi di Croup (laringotracheite) veniva effettuata su base anamnestica e clinica da parte dei medici delle stesse strutture secondo questa definizione: voce rauca o tosse abbaiante e stridore (con o senza difficoltà respiratoria) direttamente osservata o segnalata

dalla storia clinica.

Criteria di inclusione:

- età superiore a 6 mesi;
- peso non superiore ai 20 kg (cioè il peso che determina il dosaggio massimo di D 12 mg);
- caregivers contattabili telefonicamente di lingua inglese.

Criteria di esclusione:

- allergia conosciuta a D o P;
- malattie o terapie immunosoppressive;
- terapie steroidee o arruolamento nello stesso studio nei precedenti 14 giorni;
- sospetto di altra patologia: tracheite batterica, inalazione corpo estraneo, ascesso retrofaringeo, epiglottite, angioedema, anello vascolare, stenosi sottoglottica.

Intervento

Un gruppo di 410 bambini trattati con D a basso dosaggio (0.15 mg/kg) e un gruppo di 411 bambini trattati con P (1mg/kg). Nel gruppo dei trattati con D a basso dosaggio il 52.9 % aveva un punteggio alla scala di Westley (Westley croup score, WCS) (**Glossario**) al momento dell'ingresso nello studio di 0-1; il 40.4 % di 2-3, il 6.6% >3; in quello dei trattati con P il 54.5 % aveva un punteggio WCS di 0-1; il 38.9% di 2-3, il 6.6% >3 (**Tabella 1**).

Controllo

Un gruppo di 410 bambini trattati con D (0.6 mg/kg). Il 55.4 % aveva un punteggio WCS (**Tabella 1**) di 0-1; il 38.5% di 2-3, il 6.1% >3.

Outcome / Esiti

Esiti primari:

1. differenza tra il punteggio WCS dall'ingresso e il punteggio misurato dopo un'ora dalla somministrazione dello steroide e nelle due ore successive (2° e 3° ora);
2. tasso di accesso al pronto soccorso per la stessa patologia nei 7 giorni successivi; questa informazione veniva ottenuta attraverso una telefonata ai caregiver entro 4 settimane dalla dimissione.

Esiti secondari: tempo di permanenza totale in ospedale, la permanenza in medicina di urgenza, presenza di vomito, l'uso di adrenalina nebulizzata, necessità di intubazione endotracheale, di dosi ulteriori di steroidi, di un ricovero in reparto o in una struttura di emergenza breve o in rianimazione.

Tabella 1. Il punteggio di Westley per la valutazione clinica della severità del Croup

Westley Croup Score		
Sintomo	Intensità	Punteggio
Stridore inspiratorio	nessuno	0
	a riposo con lo stetoscopio	1
	a riposo senza lo stetoscopio	2
Rientramenti	nessuno	0
	lievi	1
	moderati	2
	severi	3
Ingresso dell'aria	normale	0
	ridotto	1
	severamente ridotto	2
Cianosi	assente	0
	presente se si agita	4
	a riposo	5
Stato di coscienza	normale (incluso il sonno)	0
	disorientamento	5

Tempo

Da marzo 2009 a luglio 2012.

Risultati principali

Outcome primari:

1. I risultati a 1 ora di follow-up sono disponibili per quasi il 90% dei pazienti in modo simile in tutti i gruppi. Non è risultata nessuna differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi per il WCS dopo un'ora e dopo tre ore dal trattamento. La differenza tra la riduzione nel punteggio WCS ottenuta con il farmaco di confronto rispetto a quella del D a dosaggio standard non supera lo 0.5 scelto come limite di non-inferiorità (**Tabella 2**). Lo zero corrisponde alla differenza ottenuta nel punteggio WCS rispetto al tempo 0 con il D 0.6 mg/kg.

2. Non sono state rilevate differenze significative dal punto di vista statistico nelle visite al PS nei sette giorni successivi l'intervento.

Outcome secondari: la permanenza in ospedale è stata di circa due ore, senza differenze significative nei due gruppi. Nessuna

differenza significativa nella percentuale di soggetti rimasto in PS per più di 4 ore (rispettivamente 8.8%; 7.1% e 8.5%). Circa il 4%, senza differenze significative tra i gruppi, ha presentato vomito; una quantità sovrapponibile di soggetti (2.2% - 3%) ha necessitato dell'aerosol con epinefrina. Hanno assunto una o altre dosi di steroide l'11.3% dei trattati con D a pieno dosaggio, il 15.1% di quelli trattati con D a basso dosaggio e il 18.9% dei trattati con P. Nessun paziente ha necessitato dell'intubazione o di essere ricoverato in terapia intensiva.

Conclusioni

Il principio di non inferiorità è stato dimostrato sia per il D a basso dosaggio che per il P. Il tipo di corticosteroide orale usato nella terapia del croup non modifica l'efficacia clinica in acuto e gli esiti nella settimana dopo il trattamento.

Altri studi sull'argomento

La revisione Cochrane che ha valutato 43 studi sull'utilizzo dei glucocorticoidi nel croup ha dimostrato l'efficacia di questi rispetto al placebo, soprattutto D per os 0.6 mg/kg (range 0.15-0.6 mg/kg) o della budesonide per via inalatoria 2 mg (range 2-4 mg), nel ridurre maggiormente lo score del croup dopo 2 ore dalla somministrazione (26 studi; 476 bambini; riduzione media -0.65) e dopo 24 ore (8 studi; 351 bambini -0.86). Il rischio di ritorno in PS o di ricovero nei trattati con glucocorticoidi è in media dimezzato (10 studi, 1.679 bambini; RR 0.52). La maggior parte degli studi era ad alto rischio di bias [1]. La consensus intersocietaria italiana del 2019 sull'uso dei corticosteroidi inalatori suggerisce che nei bambini con croup lieve-moderato può essere somministrata in monoterapia budesonide per via aerosolica a dosaggio elevato (qualità delle evidenze bassa; raccomandazione positiva debole) mentre nei bambini con croup moderato-severo, il corticosteroide deve essere somministrato preferenzialmente per via sistemica. (qualità delle evidenze moderata; raccomandazione positiva debole); tuttavia non viene specificato quale utilizzare e a che dosaggio. Per il croup severo si raccomanda di non utilizzare la budesonide nebulizzata in monoterapia (qualità delle evidenze bassa; raccomandazione negativa forte) né associarla agli steroidi per via sistemica (qualità delle evidenze alta; raccomandazione negativa forte) [2].

Che cosa aggiunge questo studio

Conferma che la terapia con gli steroidi orali è efficace nel croup. Non ci sono differenze cliniche significative sia in acuto che nella settimana successiva tra D 0.6mg/kg; D 0.15 mg/kg e P 1 mg/kg, tuttavia chi assume P, più facilmente, necessita di ulteriori dosi oltre a quella iniziale.

Tabella 2. Differenza nella riduzione del punteggio WCS con l'utilizzo di Desametasone a basso dosaggio e Prednisolone nel confronto con desametasone a dosaggio standard

Differenza rispetto all'effetto del D a dosaggio standard sul punteggio WCS	Desametasone a basso dosaggio	Prednisolone
1 ora	0.03 [IC 95% -0.09, 0.15]	0.05 [IC 95% -0.07, 0.17]
2 ora	0.11 [IC 95% -0.08, 0.3]	0.04 [IC 95% -0.17, 0.24]
3 ora	0.23 [IC 95% -0.01, 0.45]	0.04 [IC 95% -0.17, 0.24]

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: questo RCT ha un protocollo registrato presso il registro australiano. Il punteggio alla scala Jadad è risultato 5: studio di buona qualità. La randomizzazione e la cecità sono adeguate. Non è stata modificata la palatabilità dei farmaci per valutare l'effettiva possibilità di utilizzo in pediatria e i farmaci sono stati inseriti in identiche confezioni, con diluizione tale da comportare uno stesso volume somministrato. I pazienti eleggibili erano 8.707, di questi 1.252 hanno accettato di partecipare allo studio e 1.231 sono stati allocati (sono stati arruolati circa 1 paziente su 7 di quelli che si sono presentati con croup). A nostra conoscenza rimane il più ampio studio condotto sul croup in un ambiente di medicina d'urgenza. Solo il 70% delle famiglie sono state contattabili telefonicamente al follow-up. Non è stata eseguita l'analisi per sottogruppi per valutare se la risposta era differente in relazione al punteggio WCS iniziale (0-1; 2-3; >3). Questo è il limite maggiore dello studio ma probabilmente i croup severi erano troppo pochi per questo confronto, quindi la numerosità del campione per questo tipo di analisi avrebbe richiesto un numero più elevato di pazienti. Studio di non-inferiorità: il disegno dello studio è accettabile, anche da un punto di vista etico rispetto al quesito posto e agli studi precedentemente condotti. L'analisi dei dati è stata eseguita per intenzione a trattare (Intention to treat analysis).

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definite.

Conflitto di interesse: non viene esplicitamente dichiarato, ma lo studio non è sponsorizzato, quindi studio indipendente.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sovrapponibile a quella che incontriamo nei nostri ambulatori.

Tipo di intervento: i corticosteroidi studiati non sono quelli che si utilizzano usualmente nella nostra realtà, dove nella terapia del croup principalmente si usano budesonide per via inalatoria, betametasona e P per os. Non esiste una soluzione pediatrica di D e P ricettabile in fascia A.

1. Gates A, Gates M, Vandermeer B. et al. Glucocorticoids for croup in children Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 22;8:CD001955

2. Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Consensus Inter-societaria. L'uso dei corticosteroidi inalatori in età evolutiva. *Pediatria preventiva & sociale* 2019;14(3) supplemento2/2019

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Sandra Mari, Maria Cristina Cantù, Maria Teresa Bersini, Manuela Musetti, Luisa Seletti, Maria Chiara Parisini, Maddalena Marchesi, Francesca Manusia.

Glossario

Il **punteggio di Westley** è uno score clinico indicativo della gravità del croup con un range tra 0 e 17 punti. Si definisce croup severo se lo score è >8 mentre una imminente insufficienza respiratoria è definita da uno score >12. Nello studio in oggetto veniva fatta una valutazione di base, un'ora dopo il trattamento e poi ogni ora nelle successive 6 ore e ancora dopo 12 ore se il paziente era ancora ricoverato. La dimissione avveniva se il punteggio WCS era 0 o 1; se persisteva stridore dopo due ore dall'assunzione dello steroide o se c'era scarsa risposta all'adrenalina il bambino era ricoverato.

Sugli studi di non inferiorità vedi anche l'articolo:

Secondo uno studio di non inferiorità per l'otite media acuta è meglio l'amoxicillina-ac. clavulanico per 10 giorni invece di 5 nei bambini di 6-23 mesi