

Il cortisone non è più efficace della soluzione fisiologica nei disturbi respiratori del sonno: i risultati di un RCT

Baker A, Grobler A, Davies K, et al.

Effectiveness of Intranasal Mometasone Furoate vs Saline for Sleep-Disordered Breathing in Children: A Randomized Clinical Trial

JAMA Pediatr. 2023 Mar 1;177(3):240-247. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5258

I disturbi respiratori del sonno (SDB) interessano circa il 12% dei bambini. Un trial clinico multicentrico australiano, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in centri di terzo livello, intende verificare l'efficacia del mometasone intranasale nel migliorare i sintomi e la qualità di vita dei bambini con SDB comparato con una soluzione salina intranasale. Sono stati reclutati 276 soggetti di età tra i 3 e i 12 anni con SDB. Dai risultati non si evidenzia nessuna differenza tra i due trattamenti. In entrambi i gruppi si registra infatti una uguale percentuale di miglioramento dei sintomi, fatto che potrebbe essere dovuto in entrambi i gruppi al trattamento o alla naturale evoluzione del quadro. Ciò porta gli autori ad affermare che una parte dei bambini con SDB potrebbe essere gestita in ambito delle cure primarie.

Cortisone is no more effective than saline in sleep-disordered breathing: results of an RCT

Sleep disordered breathing (SDB) affects about 12% of children. An Australian multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted in third-level centres, intends to verify the efficacy of intranasal mometasone in improving the symptoms and quality of life of children with SDB compared with an intranasal saline solution. 276 subjects aged between 3 and 12 years with SDB were recruited. The results did not show any difference between the two treatments. In fact, both groups recorded an equal percentage of improvement in symptoms, which could be due in both groups to the treatment or to the natural evolution of the picture. This leads the authors to state that a proportion of children with SDB could be managed in the primary care setting.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia del corticosteroide intranasale somministrato per sei settimane per il trattamento dei sintomi di disturbo ostruttivo del sonno (SDB).

Popolazione

Bambini di età 3-12 anni con disturbo ostruttivo del sonno (SDB) rilevato tramite questionario rivolto ai genitori in due ospedali terziari a Melbourne (Australia); criteri di esclusione: BMI > 97°

centile, comorbidità craniofacciali o neuromuscolari o genetiche che influenzano il sonno; diatesi emorragica o epistassi ricorrente o grave nelle ultime 2 settimane; trattamento intranasale o sistemico con corticosteroidi o montelukast orale nelle ultime 6 settimane; infezione o lesione nasale acuta; tonsillite acuta; stridore respiratorio nelle ore diurne.

Intervento

Mometasone furoato, 50 µg, uno spruzzo per narice una volta al giorno per 6 settimane.

Controllo

Cloruro di sodio (soluzione salina) 0.9%, uno spruzzo per narice al giorno

Outcome/Esiti

Esito primario: percentuale di partecipanti in ciascun gruppo di trattamento che otteneva la risoluzione di sintomi di disturbi respiratori ostruttivi del sonno (SDB) significativi, sulla base di un punteggio SDB inferiore a -1, come riportato dai genitori alla seconda visita dello studio a 6 settimane.

Esiti secondari:

- sintomi di SDB alla visita 2 basati sulla sottoscala Pediatric Sleep Questionnaire-SDB (PSQ-BD), OSA-11 e il suo sottoinsieme OSA-5;
- qualità della vita (PedsQL);
- prestazioni funzionali e comportamentali del bambino;
- percezione del genitore del bisogno del figlio di un intervento chirurgico per SDB e la volontà di procedere all'intervento nel caso fosse raccomandato.

Tempo

Arruolamento tra l'8 giugno 2018 e il 13 febbraio 2020. Gli esiti sono stati misurati alla fine del periodo di trattamento (6 settimane).

Risultati principali

Sono stati reclutati un totale di 276 partecipanti; età media 6.1 anni (deviazione standard 2.3 anni); 53% maschi. 138 allocati in ciascun braccio di trattamento. La risoluzione dei sintomi respiratori notturni si è verificata in 56 dei 127 partecipanti (44%) nel

gruppo mometasone e in 50 dei 123 partecipanti (41%) nel gruppo salino (differenza di rischio, 4%; IC 95% -8%, 16%; $p=0.51$) con 26 partecipanti persi al follow-up. I principali effetti avversi sono stati l'epistassi, che ha colpito 12 dei 124 partecipanti (9.7%) nel gruppo mometasone e 18 dei 120 partecipanti (15%) nel gruppo salino, e il prurito/irritazione nasale, che ha colpito 12 dei 124 partecipanti (9.7%) nel gruppo mometasone e 22 dei 120 partecipanti (18%) nel gruppo salino.

Conclusioni

Non è presente alcuna differenza nell'effetto del trattamento tra mometasone intranasale e soluzione fisiologica per la gestione dei sintomi respiratori delle sindromi ostruttive nel sonno nei bambini. Quasi la metà dei bambini con SDB potrebbe essere inizialmente gestita nel contesto delle cure primarie e potrebbe non richiedere l'invio a servizi specialistici.

Altri studi sull'argomento

Una revisione Cochrane del 2020 ha raccolto 5 studi randomizzati controllati (RCT) per un totale di 240 pazienti che confrontano farmaci antinfiammatori contro placebo in bambini tra uno e 18 anni con OSA diagnosticata oggettivamente (indice di apnea/ipopnea (AHI) ≥ 1 all'ora) e classificata da lieve a moderata (AHI da 1 a 30 all'ora). Tutti gli studi sono stati eseguiti in cliniche specializzate in medicina del sonno presso centri di assistenza terziaria. Il tempo di follow-up variava da sei settimane a quattro mesi.

Tre RCT ($n = 137$) hanno confrontato gli steroidi intranasali con il placebo; due RCT hanno confrontato montelukast orale con placebo ($n = 103$). Uno studio è stato escluso dalla meta-analisi poiché i pazienti esaminati non erano stati randomizzati, un altro presentava un possibile bias di selezione.

Tre studi sono stati finanziati in parte o interamente dal produttore del farmaco (Brouillette 2001; Kheirandish-Gozal 2008; Kheirandish-Gozal 2016). Per due studi, solo il farmaco attivo e il placebo sono stati forniti dal produttore del farmaco (Goldbart 2012; Chan 2015).

Gli autori concludono che non ci sono prove sufficienti per sostenere l'efficacia dei corticosteroidi intranasali nel trattamento dell'apnea ostruttiva del sonno (OSA) nei bambini; possono avere effetti benefici a breve termine sull'indice di desaturazione e sulla saturazione di ossigeno nei bambini con OSA da lieve a moderata, ma la certezza del beneficio sull'outcome primario AHI, così come il Respiratory Arousal Index, è risultata bassa a causa dell'imprecisione delle stime e dell'eterogeneità tra gli studi.

Il Montelukast ha effetti terapeutici benefici a breve termine per l'OSA in bambini altrimenti sani, non obesi, chirurgicamente non trattati (moderata certezza per l'esito primario e moderata e alta certezza, rispettivamente, per i due esiti secondari) riducendo significativamente il numero di apnee, ipopnee e risvegli respiratori durante il sonno e con buona tolleranza. Tuttavia, la rilevanza clinica degli effetti osservati del trattamento rimane poco chiara, perché non sono ancora state stabilite differenze minime clinicamente importanti per gli esiti basati sulla polisonnografia nei bambini.

Infine, i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine sull'uso di farmaci antinfiammatori per il trattamento dell'OSA nei bambini non sono ancora disponibili, mentre risultati d'interesse come

la capacità di concentrazione, la vigilanza o le prestazioni scolastiche non sono ancora stati studiati [1].

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i bambini con OSA di età compresa tra 5 e 12 anni sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 3 mesi di corticosteroidi per via inalatoria (INCS) o placebo. I bambini nel braccio INCS sono stati quindi nuovamente randomizzati per ricevere 9 mesi di INCS o placebo. La polisonnografia, i sintomi e i risultati neurocomportamentali sono stati misurati al basale, a 3 mesi e a 12 mesi. L'outcome primario era la variazione dell'indice di apnea-ipopnea ostruttiva (OAH) a 3 mesi, mentre l'outcome secondario era il cambiamento di OAH a 12 mesi. Nei bambini con OSAS, il trattamento con INCS non ha comportato cambiamenti significativi di polisonnografia, neurocomportamentali o sintomi a 3 e 12 mesi di trattamento. Dodici mesi di trattamento con INCS hanno determinato una riduzione dell'OAH statisticamente significativa, ma non clinicamente rilevante [2].

In uno studio controllato randomizzato, doppio cieco, 60 bambini tra 4-10 anni valutati per russamento e/o apnee da più di 3 mesi sono stati trattati con budesonide spray 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o placebo per due volte al giorno per 6 settimane; gli autori hanno evidenziato un miglioramento significativamente maggiore del punteggio totale medio al questionario OSA-18 dopo il trattamento con budesonide rispetto al placebo (19.5 vs 7.5, $p=0.0014$); tra gli outcome secondari viene inoltre riportato un miglioramento nel punteggio di una scala analogica visiva per la qualità della vita, e per il russamento, apnee e ostruzione nasale, in assenza di eventi avversi gravi correlabili al trattamento [3].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio pragmatico che, basandosi su uno score clinico in assenza di una valutazione polisunnografica, valuta l'efficacia del cortisonico per via inalatoria nei disturbi ostruttivi respiratori del sonno e pone l'attenzione sul tentativo di trattamento con una soluzione salina durante il periodo di vigile attesa prima della rivalutazione del quadro clinico e della polisunnografia.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: corretto e di buona qualità (punteggio 5 alla scala di Jadad). È stata eseguita l'analisi per Intention to Treat. Lo studio si definisce controllato con placebo. In realtà la sostanza utilizzata come comparatore, la soluzione salina 0.9%, potrebbe non essere definita come una sostanza inerte in quanto ha un effetto attivo di lavaggio e pulizia delle vie respiratorie; potrebbe essere definita invece come placebo attivo, ossia un placebo che produce effetti collaterali evidenti che possono convincere il paziente che sta ricevendo un trattamento legittimo, piuttosto che una sostanza inerte. Lo studio avrebbe potuto prevedere un terzo braccio di controllo senza alcuna forma di spray di lavaggio delle vie respiratorie in modo da poter valutare l'effetto definito placebo della soluzione fisiologica. Un terzo braccio con questo tipo di confronto avrebbe potuto rendere i risultati maggiormente affidabili. È stato eseguita anche un'analisi per qualsiasi associazione tra outcome primario e specifici fattori clinici definiti a priori al basale (età >6 anni; presenza di sovrappeso o obesità; presenza di sintomi di rinite allergica nei 12 mesi precedenti; gravità dei sin-

tomi SDB in base a cutoff del punteggio dei sintomi precedentemente convalidati) utilizzando regressione logistica multivariata, senza risultati conclusivi.

Il protocollo presentato al comitato etico prevede un follow-up ulteriore dopo due anni dall'intervento con l'obiettivo di determinare se il trattamento cortisonico riduce in ultima analisi la frequenza di ricorso all'intervento chirurgico; tuttavia, questo follow-up ed esito non sono stati indicati nella pubblicazione. La selezione dei pazienti è effettuata tramite uno score di 4 punti secondo una scala Likert basato su un questionario rivolto ai genitori di cui non è dichiarata la validazione; questa scelta potrebbe aver causato un bias di selezione.

Inoltre, non viene valutato se l'età del paziente, la presenza o meno di allergia o il periodo dell'anno di arruolamento incide sull'esito terapeutico.

L'assenza di una valutazione con la polisonnografia non permette di confrontare la valutazione clinica effettuata mediante il questionario utilizzato con i parametri oggettivi del gold standard della valutazione specialistica.

Esiti: clinicamente rilevante e ben definito.

Conflitto di interesse: quattro ricercatori riportano conflitti di interesse. Lo studio è stato finanziato da istituzioni pubbliche o fondazioni senza alcun coinvolgimento di industrie del farmaco.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione arruolata, anche se in un contesto di ospedali di terzo livello, è simile a quella italiana. In Italia, tuttavia, in alcune regioni si esegue abitualmente lo studio polisunnografico per un migliore inquadramento del disturbo ostruttivo respiratorio del sonno.

Tipo di intervento: disponibile e realizzabile anche in Italia.

1. Kuhle S, Hoffmann DU, Mitra S, et al. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD007074. DOI: 10.1002/14651858.CD007074.pub3.

2. Tapia IE, Shults J, Cielo CM, et al. A Trial of Intranasal Corticosteroids to Treat Childhood OSA Syndrome. *Chest*. 2022;162(4):899-919

3. Gudnadottir G., Ellegård, E., Hellgren, J. Intranasal budesonide and quality of life in pediatric sleep-disordered breathing: a randomized controlled trial. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2018;158(4), 752-759.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Maria Teresa Bersini, Sandra Mari, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Manuela Musetti, Costantino Panza.