

Efficacia del beclometasone nella profilassi del wheezing virale: studio ENBe

Antonio Clavenna, Marco Sequi, Massimo Cartabia, Filomena Fortinguerra, Marta Borghi, Maurizio Bonati, Gruppo di lavoro ENBe*
Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Dipartimento di Salute Pubblica, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

*Gruppo di lavoro ENBe

STEERING COMMITTEE: Antonio Clavenna, Maurizio Bonati, Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano; Livio Garattini, Centro di Economia Sanitaria Angelo e Angela Valenti, Ranica (BG); Michele Gangemi, Paolo Siani, ACP. SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Maria Grazia Calati, Filomena Fortinguerra, Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano. GESTIONE E ANALISI DEI DATI: Marta Borghi, Massimo Cartabia, Marco Sequi, Michele Zanetti, Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano. PEDIATRI SPERIMENTATORI: ASL Chieti: Vincenzo D'Onofrio, Mariangela Lepido, Alessandra Magnelli, Maria Napoleone; ASL Monza e Brianza: Riccardo Cazzaniga, Giuseppe Lietti, Aurelio Maria Nova, Elisabetta Sala, Federica Zanetto; ASL Roma E: Anna Maria Falasconi, Roberta Lanni, Luisa Marolla, Paolo Nardini, Laura Reali, Michele Valente; ASL Taranto: Grazia Benedetti, Antonietta D'Oria, Piero Minardi, Annamaria Moschetti, Paolo Vinci; ASL Torino 3: Sergio Davico, Valter Felicioni, Chiara Guidoni, Ivo Picotto, Donato Orrù; ASL Napoli 3 Sud: Costantino Apicella, Stefania Manetti, Natale Maresca, Ciro Strano; ASP Reggio Calabria: Domenico Capomolla, Annamaria Caracciolo, Caterina D'Agostino, Domenica Megale; Azienda ULSS20 Verona: Maddalena Agostini, Paolo Brutti, Michele Gangemi, Francesco Raimo; Azienda USL12 Viareggio: Maurizio Del Bravo, Patrizia Neri, Vittorio Tarabella. RESEARCH MONITORING COMMITTEE: Giancarlo Biasini, Luca De Fiore, Roberta Di Turi, Federico Marchetti, Gaia Marsico, Rossella Miracapillo, Ettore Napoleone, Pietro Panei, Francesca Rocchi, Giacomo Toffol.

Abstract

Efficacy of nebulised beclometasone in viral wheezing prophylaxis

Objectives To evaluate the efficacy of nebulised beclometasone in preventing the recurrence of viral wheezing.

Patients and methods The ENBe study was designed in two phase: a randomized double blind placebo-controlled trial (phase I) followed by an observational follow-up period (phase II). Only phase I will be described in this paper.

Outpatient children 1-5 years old with upper respiratory tract infection and at least one episode of viral wheezing in the last 12 months were randomly allocated to receive nebulised beclometasone 400 µg or placebo twice daily for 10 days. A clinical evaluation was performed by the pediatrician at the start and end of the treatment period. A subjective evaluation of symptoms and efficacy of treatment was performed by the parents. The primary endpoint was the incidence of viral wheezing diagnosed by the pediatricians during the 10 day treatment period.

Results A total of 525 children were enrolled in the study and 521 of which were visited at the end of the treatment period. Wheezing was diagnosed by pediatricians in 47 children (9.0%) with no statistically significant differences between treatment groups (beclometasone vs placebo relative risk=0.61, 95%CI 0.35-1.08). No differences were found regarding the asthma-like symptom score, while 63% of parents rated the treatment as helpful (64% in beclometasone versus 61% in placebo group). In all, 46% of children had still infection symptoms at the end of the treatment period, without differences between groups.

Conclusions The findings from this study confirm that inhaled steroids are not effective in preventing viral wheezing recurrence. Moreover, no benefits were found in reducing symptoms of respiratory tract infections.

Quaderni acp 2013; 20(5): 194-204

Key words Randomized Controlled Trial. Beclometasone. Child preschool. Physicians. Primary Care

Obiettivo Valutare l'efficacia del beclometasone nel prevenire il wheezing virale.

Pazienti e metodi Lo studio ENBe prevedeva due fasi: uno studio clinico randomizzato controllato in doppio cieco (fase 1), a cui è seguito un follow-up osservazionale di sei mesi (fase 2). Questo articolo riporta solo i risultati della fase 1. Bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, con sintomi di infezione delle vie aeree superiori e almeno un episodio di wheezing virale nei dodici mesi precedenti sono stati randomizzati a ricevere beclometasone nebulizzato 400 µg o placebo due volte al giorno per dieci giorni. I pediatri partecipanti effettuavano una valutazione clinica prima e dopo il trattamento, mentre ai genitori era chiesto di valutare la frequenza e l'intensità dei sintomi e l'utilità della terapia. L'endpoint primario dello studio era costituito dalla percentuale di bambini con wheezing virale insorto nei dieci giorni di trattamento.

Risultati 525 bambini sono stati arruolati nello studio, 521 dei quali sono stati visitati alla fine della fase sperimentale. I pediatri hanno effettuato diagnosi di wheezing a 47 bambini (9,0%) senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento (rischio relativo beclometasone vs placebo 0,61; IC 95%: 0,35-1,08). Non sono state osservate differenze nella valutazione dei sintomi da parte dei genitori; il 63% di questi ha ritenuto utile la terapia (64% nel gruppo beclometasone vs 61% nel gruppo placebo). Il 46% dei bambini aveva ancora sintomi di infezione delle vie aeree dopo il trattamento, senza differenze tra i gruppi.

Conclusioni I risultati di questo studio confermano che gli steroidi inalatori non sono efficaci nel prevenire le recidive di wheezing virale. Inoltre, non sono stati osservati benefici nel ridurre i sintomi delle infezioni delle vie aeree.

Parole chiave Studio clinico randomizzato controllato. Beclometasone. Bambini prescolari. Pediatra di famiglia. Cure primarie

Per corrispondenza:
Antonio Clavenna
e-mail: antonio.clavenna@marionegri.it

ricerca

Introduzione

Il wheezing virale (episodi occasionali di wheezing nel corso di infezioni delle vie aeree superiori) è una patologia frequente nei bambini in età prescolare. Si stima che la sua incidenza vari tra 6 e 30%, a seconda dei criteri diagnostici e dell'età [1-4].

Uno studio prospettico italiano del 1992 ha osservato che il 19% dei bambini nei primi 18 mesi di vita manifestava uno o più episodi di wheezing associato a infezioni delle vie aeree, e che nel 40% dei casi il wheezing è ricorrente in infezioni successive [5].

Una survey telefonica, condotta negli Stati Uniti e in 6 nazioni europee nel 2007, che ha coinvolto 300 famiglie italiane, ha stimato una prevalenza del 45% di ricorrenze di tosse, wheezing e dispnea nei sei mesi invernali precedenti l'intervista [1]. Il wheezing virale ha caratteristiche fenotipiche differenti dall'asma atopico, e nel 60% dei casi si risolve spontaneamente prima del compimento dei 6 anni di età [4].

L'efficacia della terapia farmacologica nel trattamento e nella prevenzione del wheezing virale è oggetto di controversie. Nonostante le evidenze limitate, i beta 2-agonisti a breve durata d'azione sono considerati il trattamento di scelta nel trattamento di episodi acuti [2]. L'utilità degli steroidi inalatori è particolarmente dibattuta: la terapia di mantenimento con basse dosi non sembra fornire benefici, mentre l'uso episodico di alte dosi sembra associato a un modesto miglioramento dei sintomi [6-10].

Una revisione sistematica del 2000 della Cochrane Collaboration riguardante l'impiego di steroidi inalatori nella profilassi del wheezing virale ha concluso, sulla base di due studi randomizzati di tipo cross-over, che gli steroidi inalatori sono preferiti dai genitori rispetto al placebo (RR = 0,64; IC 95%: 0,48-0,87), ed è stato osservato un trend verso un ridotto uso di steroidi orali (RR = 0,53; IC 95%: 0,27-1,04) [11-12].

Non erano state, invece, osservate differenze riguardanti il tasso di ospedalizzazione o di impiego di broncodilatatori [9]. L'unico studio prospettico randomizzato controllato, incluso nella revisione Cochrane, ha osservato una riduzione dello score dei sintomi (valutati dai genitori) nei bambini che ricevevano budeso-

nide ad alte dosi, ma senza differenze per il tasso di accesso al Pronto Soccorso, di ricovero ospedaliero o di utilizzo di broncodilatatori [13]. Nonostante la scarsità di evidenze e il loro mancato aggiornamento, gli steroidi inalatori (in particolare il beclometasone) sono ampiamente prescritti in Italia come trattamento sintomatico delle infezioni delle vie aeree superiori e/o come profilassi del wheezing virale [1-14-15]. Il beclometasone è il secondo farmaco più prescritto in età pediatrica, con una prevalenza stimata intorno al 15% (9-22%) senza cambiamenti attitudinali nel tempo [16-17].

Nel 60% dei casi è prescritto occasionalmente (1 scatola/paziente/anno) e nel 98% è stato prescritto come una sospensione nebulizzata, formulazione che andrebbe utilizzata solo nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Il beclometasone è il quarto farmaco in ordine di spesa farmaceutica pediatrica rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale, e rappresenta il 7% della spesa complessiva [16].

Tutti i 1165 pediatri della Regione Lombardia hanno prescritto il beclometasone almeno una volta in un anno a 104.419 assistiti (11%) [18].

A partire dai dati di farmacoutilizzazione, si è ritenuto, quindi, necessario verificare con una rigorosa sperimentazione clinica l'efficacia nella pratica (*effectiveness*) del beclometasone nella profilassi del wheezing virale in bambini con precedenti episodi in anamnesi.

Metodi

Lo studio ENBe prevedeva due fasi: la prima, sperimentale, era rappresentata da uno studio clinico randomizzato controllato in doppio cieco di confronto beclometasone vs placebo, a cui è seguito un follow-up osservazionale di sei mesi (seconda fase). In questo articolo verranno riportati i risultati della fase sperimentale. Il periodo di arruolamento si è svolto da ottobre 2010 a marzo 2012. Sono stati coinvolti come sperimentatori 40 Pediatri di Famiglia (PdF) italiani, appartenenti a 9 ASL rappresentative del territorio nazionale.

I criteri di inclusione erano:

- bambini di 1-5 anni di età (fino al compimento del sesto anno);
- diagnosi di infezione virale delle vie aeree superiori nel corso della visita pediatrica;

- almeno un episodio di wheezing (diagnosticato dal pediatra) associato a infezioni delle vie aeree nel corso dei dodici mesi precedenti.

Sono stati esclusi i bambini che rispondevano ad almeno uno dei seguenti criteri:

- ipersensibilità ai cortisonici
- impiego di cortisonici (inalatori o per os) nel mese precedente
- patologia respiratoria cronica (per esempio fibrosi cistica, broncodisplasia)
- presenza di wheezing alla visita iniziale
- episodi di wheezing non associati a infezioni delle vie aeree.

I bambini che rispondevano ai criteri di inclusione e per cui era stato ottenuto il consenso da parte dei genitori sono stati randomizzati a ricevere beclometasone sospensione da nebulizzare (*Clenil*[®], Chiesi Farmaceutici SpA) 400 µg o placebo, da somministrare due volte al giorno per dieci giorni. La randomizzazione è stata fatta centralmente, a blocchi di 4, tramite una lista generata da un computer. Ciascun PdF ha ricevuto da 8 a 16 confezioni di farmaco, identificate da un codice numerico.

Il farmaco e il placebo sono stati somministrati in doppio cieco. Ciascuna confezione conteneva 20 fiale da 1 ml di aspetto identico. Il confezionamento e l'etichettatura del farmaco non consentivano né al PdF né ai genitori di risalire al trattamento ricevuto. Le analisi statistiche sono state effettuate in cieco da un ricercatore estraneo alla conduzione dello studio. Il trattamento attivo e il placebo sono stati somministrati dai genitori tramite nebulizzatore pneumatico (*Nebula*[®], Air Liquid Medical System) al mattino e alla sera.

Prima della somministrazione la sospensione di beclometasone e il placebo venivano diluiti in 1 ml di soluzione fisiologica. Sia il nebulizzatore sia la soluzione fisiologica sono stati forniti gratuitamente ai partecipanti e consegnati ai genitori dal PdF al momento della visita basale insieme alla confezione del farmaco.

Oltre al trattamento sperimentale era consentito l'uso di paracetamolo come antipiretico/antidolorifico e di lavaggi nasali con soluzione fisiologica.

Sono state previste tre visite: la visita basale (visita 1, giorno 0), la visita di fine

trattamento (visita 2, giorno 11 con una tolleranza di due giorni) e la visita di fine studio (visita 3, giorno 180, con una tolleranza di due giorni). Nel corso della fase sperimentale, oltre alle due visite previste, il PdF doveva visitare il bambino nel caso i genitori sospettassero la presenza di wheezing e/o in mancanza di un miglioramento dei sintomi entro 72 ore dall'inizio della terapia (visita extra o visita 1A).

Nel corso della visita basale (visita 1) i PdF dovevano raccogliere in una cartella clinica elettronica (*case report form*, CRF) i dati demografici, anamnestici e clinici del bambino e l'anamnesi familiare per asma e allergie. Al termine dei dieci giorni di trattamento (visita 2) il PdF visitava il bambino e raccoglieva informazioni sulla compliance alla terapia.

In caso di sospetto wheezing e/o mancanza di miglioramento dei sintomi entro 72 ore dall'inizio della terapia i PdF dovevano visitare il bambino e valutare la presenza e la gravità del wheezing, utilizzando una scala precedentemente validata: 0 = wheezing assente; 1 = wheezing solo tele-espilatorio (lieve); 2 = wheezing presente in tutte le fasi respiratorie, ma udibile solo con il fonendoscopio (moderato); 3 = wheezing presente in tutte le fasi respiratorie e udibile senza il fonendoscopio (severo) [5].

Durante i dieci giorni di terapia ai genitori è stato chiesto di compilare un diario giornaliero, riportando il numero di dosi di farmaco somministrate, la presenza di sintomi di infezione delle vie aeree e indicando con un punteggio da 0 (assente) a 3 (molto) la frequenza con cui erano comparsi durante la giornata i seguenti sintomi indicativi di wheezing: tosse; respiro rumoroso; respiro affannoso; fischi. Questa scala era stata utilizzata e validata in studi precedenti [11-13].

Al termine del trattamento i genitori riportavano sul diario gli eventuali effetti indesiderati e davano un giudizio sull'utilità della terapia.

Misure di esito

Primaria

- % di pazienti che presentavano wheezing (diagnosticato dal pediatra) nel corso dell'infezione.

Secondarie

- % di pazienti che presentano wheezing moderato/severo

- % di pazienti che utilizzano farmaci per il trattamento del wheezing (farmaci *rescue*)
- % di pazienti che necessitano nuovamente di visita medica
- % di pazienti con accesso al Pronto Soccorso
- durata dell'infezione
- % dei bambini con uno score complessivo ≥ 7
- score medio
- giudizio dei genitori riguardo all'utilità della terapia.

Stima della dimensione del campione

Sulla base di un precedente studio di coorte, il rischio di ricorrenza di wheezing virale è stato stimato in 40% [5]. Si è calcolato, quindi, che fosse necessario un minimo di 260 bambini per braccio di trattamento per poter osservare una riduzione del rischio di ricorrenza di wheezing del 30% (da 40 a 28%), con una potenza statistica (capacità dello studio di identificare una differenza reale tra i trattamenti e non dovuta al solo effetto del caso, ovvero identificare i “veri positivi”) dell'80% e un errore alfa (rischio di definire come reali delle differenze in realtà dovute all'effetto del caso, ovvero rischio di identificare i “falsi positivi”) del 5%.

Ipotizzando un possibile tasso di dropout del 10% era stato previsto di randomizzare 578 bambini.

Analisi statistica

Le analisi statistiche hanno riguardato tutti i bambini randomizzati (popolazione *intention to treat*).

La misura di esito primaria e tutte le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il test del χ^2 .

Per l'analisi della misura di esito primaria, i bambini sono stati stratificati in base al numero di episodi di wheezing nei sei mesi precedenti la visita basale (≤ 1 vs >1).

Gli score dei sintomi (totale; tosse; respiro rumoroso; respiro affannato; fischi) per gruppo e giorno di terapia sono stati confrontati utilizzando l'analisi della varianza per misure ripetute.

In caso di dati mancanti per interruzione precoce della terapia è stato utilizzato il metodo “*last observation carried for-*

ward” (LOCF): l'ultima osservazione disponibile è stata applicata ai giorni successivi.

L'andamento nei due gruppi della percentuale di bambini con almeno un sintomo di infezione delle vie aeree superiori, durante i dieci giorni di terapia, è stato confrontato attraverso un'analisi di Kaplan-Meier.

Questa analisi ha stimato la probabilità di scomparsa nel tempo dei sintomi nei due gruppi (beclometasone vs placebo). Il rapporto tra le due probabilità (beclometasone/placebo) è definito come *Hazard Ratio* (HR).

Etica

Lo studio è stato approvato dai comitati etici delle 9 ASL partecipanti. Ai genitori dei bambini partecipanti è stato chiesto il consenso alla partecipazione e alla fine dello studio è stata loro consegnata una lettera con una sintesi dei risultati.

Lo studio è stato monitorato da un comitato indipendente multidisciplinare (*Research Monitoring Committee*).

Aspetti gestionali dello studio

Lo studio ENBe ha ricevuto l'accreditamento come evento di Educazione Continua in Medicina (ECM). I pediatri partecipanti hanno ricevuto dei benefit di tipo educativo (come l'accesso gratuito annuale al *British National Formulary for Children* e a banche dati medicoscientifiche, l'iscrizione a congressi).

Oltre all'attività di tipo clinico, lo studio ENBe ha richiesto ai pediatri alcune attività di tipo gestionale che non rientrano nella normale pratica quotidiana ma che sono peculiari delle sperimentazioni formali. In particolare, i pediatri sperimentatori si sono dovuti occupare di:

1. Gestione e archiviazione della documentazione

Tutti i documenti riguardanti lo studio (protocollo, procedure operative, schede di raccolta dati, moduli di consenso informato) sono stati archiviati da ciascun pediatra e dovranno essere conservati per sette anni. Ciascun pediatra ha inoltre dovuto compilare (e deve conservare) un registro con i dati dei bambini partecipanti (nome, cognome, data di nascita, codice identificativo numerico riportato sulla confezione del trattamento).

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI ALLA VISITA BASALE (I DATI SONO RIPORTATI COME NUMERO E PERCENTUALE, TRANNE DOVE ALTRIMENTI SPECIFICATO)

	Gruppo di trattamento		
	Beclometasone N = 264	Placebo N = 261	p value
Età (mesi)			
media ± DS	35,6 ± 16	36 ± 16,1	0,81
mediana	33	34	-
min - max	12 - 71	12 - 71	-
Sesso			
M	161 (61)	158 (60)	0,92
F	103 (39)	103 (40)	-
Tipo di parto			
vaginale	154 (58,3)	147 (56,3)	0,64
cesareo	110 (41,7)	114 (43,7)	-
Età gestazionale alla nascita (in settimane)			
≤ 37	58 (22,0)	43 (16,5)	0,13
>37	206 (78,0)	218 (83,5)	-
Dermatite atopica			
Sì	64 (24,2)	68 (26,1)	0,63
No	200 (75,8)	193 (73,9)	-
Rinite allergica			
Sì	13 (4,9)	8 (3,1)	0,28
No	251 (95,1)	253 (96,9)	-
Familiare con allergia			
Sì	136 (51,5)	130 (49,8)	0,70
No	128 (48,5)	131 (50,2)	-
Familiare con asma			
Sì	67 (25,4)	59 (22,6)	0,46
No	197 (74,6)	202 (77,4)	-
Fumatore in famiglia			
Sì	107 (40,5)	97 (37,2)	0,43
No	157 (59,5)	164 (62,8)	-
Periodo di arruolamento (data visita basale)			
Ottobre-Dicembre	129(48,9)	129 (49,4)	0,91
Gennaio-Marzo	100(37,9)	101 (38,7)	-
Aprile-Settembre	35 (1,6)	31 (10,7)	-
N. infezioni vie aeree ultimi sei mesi			
media ± DS	3,1 ± 2	3 ± 1,9	0,72
mediana	3	3	-
min - max	0 - 11	0 - 10	-
N. wheezing ultimi dodici mesi			
media ± DS	2,6 ± 1,9	2,04 ± 1,07	0,10
mediana	2	2	-
min - max	1 - 10	1 - 9	-
Wheezing negli ultimi sei mesi			
0	91 (34,5)	77 (29,5)	0,40
1	98 (37,1)	110 (42,1)	-
>1	75 (28,4)	74 (28,4)	-
Tempo dall'ultimo episodio di wheezing (mesi)			
1-3	137 (51,9)	137 (52,5)	0,74
4-6	46 (17,4)	51 (19,5)	-
7-9	45 (17,0)	45 (17,2)	-
10-12	36 (13,6)	28 (10,7)	-
Hanno assunto farmaci nell'ultimo mese			
Sì	72 (27,3)	95 (36,4)	0,02
No	192 (72,7)	166 (63,6)	-
Sintomi/patologie presenti in visita 1			
Rinite	233 (88,3)	230 (88,1)	0,51
Faringotonsillite	85 (32,2)	73 (28,0)	-
Laringite	41 (15,5)	40 (15,3)	-
Otite	25 (9,5)	37 (14,2)	-
Altro	74 (28,0)	70 (26,8)	-
Presenza di episodi febbrili nelle ultime dodici ore			
Sì	58 (22,0)	69 (26,4)	0,23
No	206 (78,0)	192 (73,6)	-

2. Gestione del farmaco

Le confezioni di farmaco sono state ritirate dai pediatri presso il servizio farmaceutico della propria ASL (a cui erano state inviate dal Centro coordinatore). Ciascun pediatra ha ricevuto da 8 a 16 confezioni di farmaco, identificate da un codice numerico. Per poter garantire l'ordine previsto dalla lista di randomizzazione, ciascun pediatra al momento dell'arruolamento doveva consegnare la confezione con il numero più basso disponibile. Durante la visita di fine trattamento (visita 2) i pediatri hanno ritirato dai genitori le fiale di farmaco non utilizzate. Il numero di fiale restituite sono state riportate dal pediatra sul registro del farmaco e i resi sono stati consegnati al servizio farmaceutico della ASL.

3. Monitoraggio dello studio

Ciascun gruppo locale di pediatri ha partecipato a due visite di monitoraggio che avevano lo scopo di fare il punto sull'andamento dello studio e di verificare che i dati clinici e la documentazione dello studio fossero raccolti e conservati in modo coerente con quanto previsto dal protocollo e dalle procedure operative. Il monitoraggio clinico è stato effettuato da un gruppo di ricercatori del Consorzio "Mario Negri" Sud, non coinvolti nella conduzione dello studio.

Risultati

Nel periodo ottobre 2010-marzo 2012 i pediatri hanno visitato 1371 bambini con sintomi di infezione virale delle vie aeree superiori e almeno un episodio di wheezing virale nei dodici mesi precedenti. 714 bambini non erano eleggibili sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione (figura 1), in particolare per la presenza di wheezing al momento della visita (63% dei casi) e/o per l'uso di steroidi nei 30 giorni precedenti (53%). I genitori di 132 (20%) dei 657 bambini potenzialmente eleggibili hanno rifiutato il consenso alla partecipazione, e sono stati perciò randomizzati 525 bambini: 264 hanno ricevuto beclometasone e 261 placebo.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei bambini arruolati sono riportate in tabella 1. La sola differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è

FIGURA 1: DIAGRAMMA DI FLUSSO DELLO STUDIO

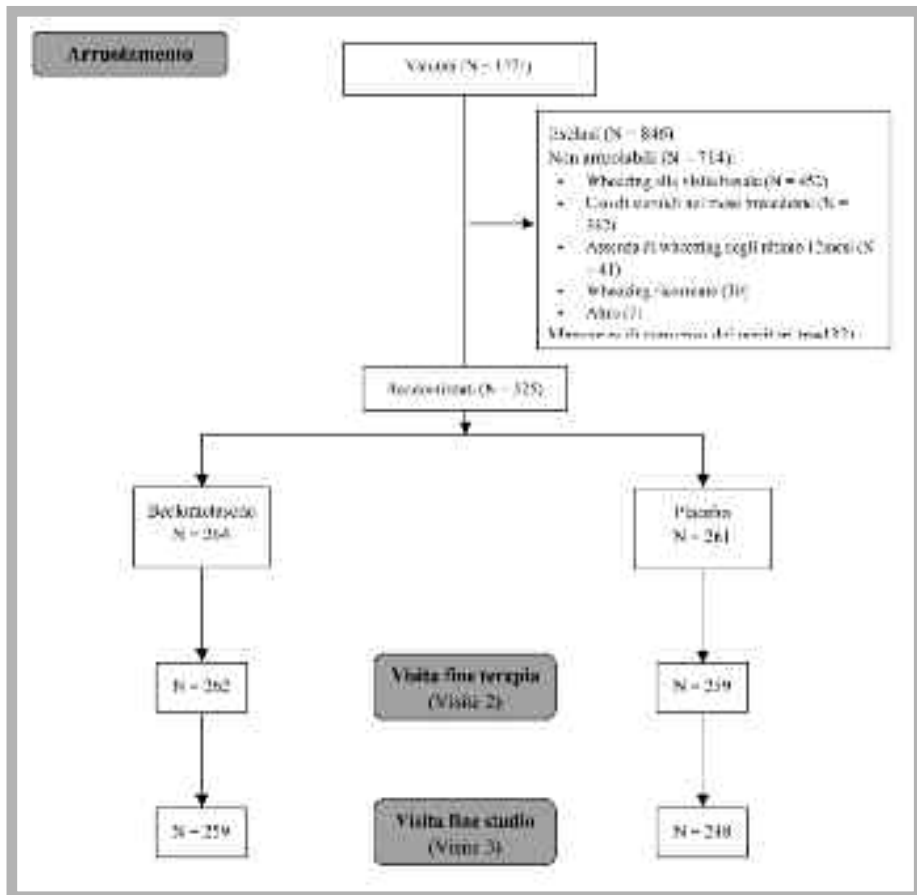


TABELLA 2: INCIDENZA (N, %) DI WHEEZING VIRALE DURANTE IL PERIODO DI TRATTAMENTO

N. episodi di wheezing nei sei mesi precedenti*	Beclometasone	Placebo	p value
≤1	13/189 (6,9)	20/187 (10,7)	0,19
>1	5/75 (6,7)	9/74 (12,2)	0,25
Overall	18/264 (6,8)	29/261 (11,1)	0,09

*sei mesi precedenti la visita basale

risultata la percentuale di bambini che avevano ricevuto farmaci nei trenta giorni precedenti la visita (36% nel gruppo placebo vs 27% nel gruppo beclometasone; p = 0,02); tuttavia le percentuali erano simili dopo stratificazione per classe di farmaco. La distribuzione geografica dei partecipanti era omogenea: 172 erano residenti nel Nord Italia, 172 nel Centro e 181 nel Sud.

521 bambini hanno concluso il periodo di trattamento (visita 2) e 507 hanno concluso lo studio (visita 3).

I pediatri hanno effettuato diagnosi di wheezing a 47 bambini (9,0%; IC 95%: 6,7-11,3%), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (6,8%; IC 95%: 4,2-10,4% nel gruppo beclometasone vs 11,1%; IC 95%: 7,7-15,4% in quello placebo) (tabella 2). Per 26 bambini il wheezing è stato diagnosticato durante i dieci giorni di trattamento, per 21 dopo la sua conclusione nel corso della visita 2. Non sono state osservate differenze statisticamente significative anche dopo aver stratificato per il numero di episodi di wheezing nei 6 mesi precedenti la visita basale (Mantel-Haenszel Relative Risk = 0,61; IC 95%: 0,35-1,08). In 40 casi il wheezing è stato classificato come lieve, in 7 come moderato. Non sono state osservate differenze per le misure di esito secondarie (tabella 3).

Percezione dei sintomi e dell'utilità della terapia da parte dei genitori

Il 63% dei genitori ha ritenuto utile la terapia, senza differenze rispetto al tipo di trattamento ricevuto (tabella 3).

Al giorno 1 lo score complessivo dei sintomi era in media 2,85 (DS 2,04) nel gruppo beclometasone e 2,94 (DS 2,06)

TABELLA 3: ENDPOINT SECONDARI

	Beclometasone (N = 264)	Placebo (N = 261)	p value	Rischio Relativo (IC 95%)
Necessità di visita extra (visita 1A)	34 (12,9)	41 (15,7)	0,35	0,82 (0,54-1,25)
Wheezing moderato/severo	2 (0,8)	5 (1,9)	0,43	0,40 (0,08-2,02)
Prescrizione di farmaci "rescue"	11 (4,2)	17 (6,5)	0,23	0,64 (0,31-1,34)
Accesso in Pronto Soccorso	6 (2,3)	4 (1,5)	0,76	1,48 (0,42-5,19)
Bambini aderenti alla terapia	162 (61,4)	155 (59,4)	0,68	1,03 (0,90-1,19)
Presenza di sintomi di infezione alla visita 2	108 (41,2)	115 (44,4)	0,46	0,93 (0,76-1,13)
Genitori che hanno ritenuto utile la terapia	170 (64,4)	160 (61,3)	0,46	1,05 (0,92-1,20)
Score sintomatologico complessivo ≥7	31 (11,7)	39 (14,9)	0,34	0,79 (0,51-1,22)

* N (%)

nel gruppo placebo. Alla fine della terapia (giorno 10) è diminuito a 1,20 (DS 1,66) e a 1,53 (DS 2,01) nei gruppi beclometasone e placebo, rispettivamente (figura 2). Non sono state osservate differenze statisticamente significative né per lo score complessivo, né per ciascun sintomo (tosse, respiro rumoroso, respiro affannoso, fischi) valutato separatamente.

Alla fine dei dieci giorni di trattamento i sintomi di infezione delle vie aeree (in particolare il raffreddore) persistevano nel 46% dei bambini. Non sono state osservate differenze nell'andamento della percentuale di bambini con sintomi di infezione delle vie aeree nel corso del trattamento. L'Hazard Ratio (HR), calcolato attraverso l'analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier, nel gruppo beclometasone vs placebo era di 1,02 (IC 95%: 0,86-1,22) (figura 3).

Eventi avversi

Non sono state osservate differenze nell'incidenza di eventi avversi (EA) riportati dai genitori al termine della terapia (tabella 4).

Gli EA più frequenti erano attesi e già riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

I pediatri hanno segnalato due casi di EA gravi che hanno richiesto ospedalizzazione (uno per ciascun gruppo di terapia), ma nessuno dei due era associato al trattamento farmacologico in atto.

Discussione

Lo studio ENBe rappresenta la prima sperimentazione clinica indipendente, randomizzata controllata in doppio cieco condotta in Italia nella Pediatria di famiglia e una delle poche effettuate a livello internazionale. Da questo punto di vista mostra la fattibilità e l'importanza di sperimentare là dove si pratica quotidianamente la cura. Uno studio clinico sul beclometasone nella prevenzione del wheezing virale effettuato in ospedale sarebbe stato difficilmente trasferibile alla pratica clinica quotidiana, dal momento che la patologia e il farmaco sono gestiti prevalentemente dai PdF.

Occorre sottolineare, però, come nonostante siano trascorsi oltre dieci anni dalla pubblicazione del Decreto che ha permesso la sperimentazione in medicina generale, questo sia ancora in gran parte

FIGURA 2: ANDAMENTO DELLO SCORE TOTALE (MEDIA E IC 95% PER GIORNO DI TRATTAMENTO)

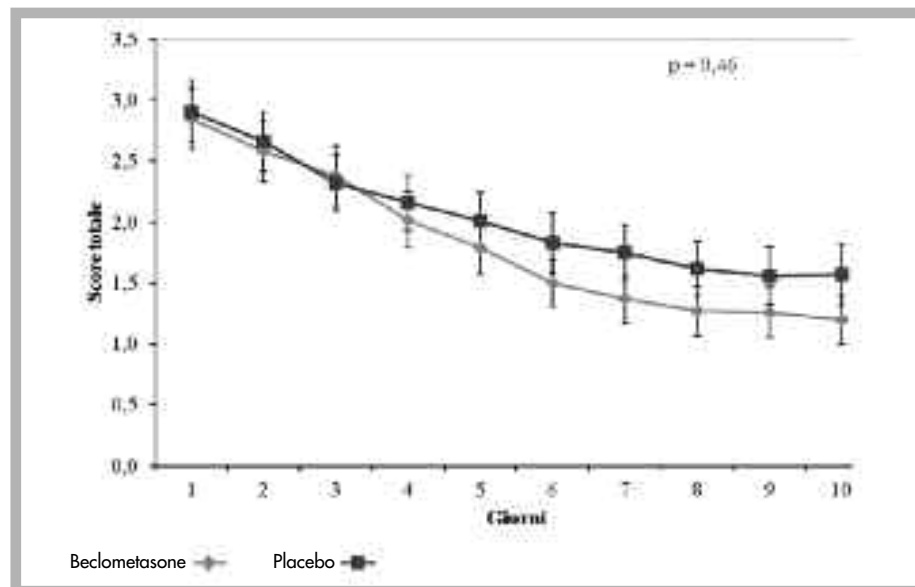


FIGURA 3: PERCENTUALE DI BAMBINI CON ALMENO UN SINTOMO DI INFEZIONE DELLE VIE AEREE NEI DIECI GIORNI DI OSSERVAZIONE

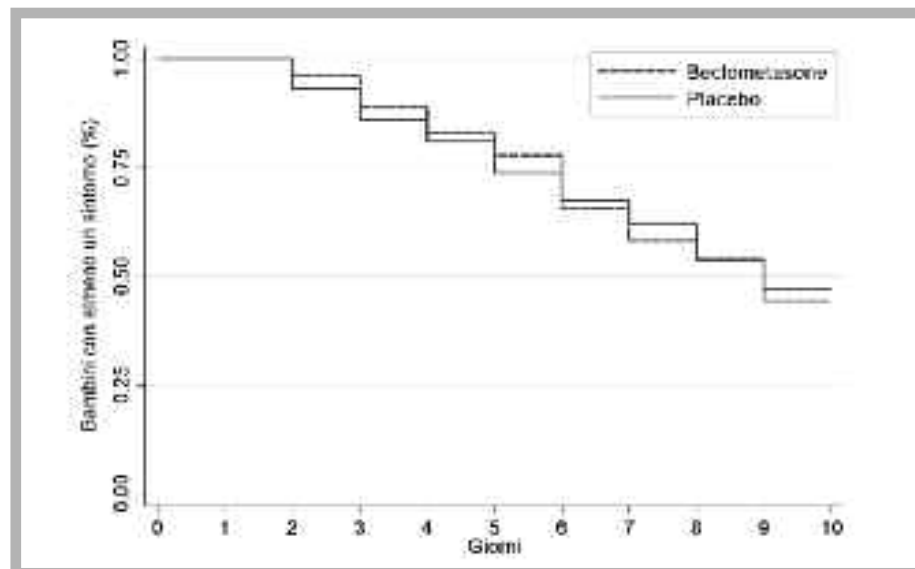


TABELLA 4: EVENTI AVVERSI (EA) RIPORTATI DAI GENITORI

	Beclometasone* (N = 264)	Placebo* (N = 261)	p value
Almeno un EA	97 (38)	98 (39)	0,86
Raucedine	34 (13)	34 (13)	0,97
Diarrea	27 (10)	35 (14)	0,30
Eruzione cutanea	19 (8)	22 (8)	0,69
Vomito	19 (7)	20 (8)	0,95
Candidiasi	12 (5)	15 (6)	0,65
Altri	25 (10)	26 (11)	0,94

*N (%)

inapplicato e disatteso anche per le difficoltà nella pratica. Basti pensare che sono trascorsi quasi diciannove mesi prima di riuscire a ottenere l'approvazione dei Comitati Etici delle ASL partecipanti [19].

ENBe ha rappresentato una sorta di sperimentazione "pragmatica" con alcuni limiti di aderenza dei genitori e dei pediatri rispetto a quanto previsto dal Protocollo di studio (sono state osservate deviazioni dal Protocollo per 53% dei partecipanti), che riflettono la difficoltà di effettuare una ricerca formale in contesti poco "strutturati" e non "artificiali", ma ancora di più quello che avviene quotidianamente nell'ambulatorio e nel contesto familiare.

L'incidenza di recidive di wheezing virale è risultata inferiore nei bambini in trattamento con beclometasone, ma senza differenze statisticamente significative. C'è da considerare che l'incidenza di wheezing nel campione di ENBe è risultata inferiore a quella attesa sulla base di precedenti studi osservazionali [5].

La numerosità dello studio è stata calcolata stimando che i partecipanti potessero avere un rischio di recidiva del 40%, con lo scopo di ridurre questo rischio a 28% (corrispondente a una riduzione del rischio relativo del 30%). Dal momento che solo l'11% dei bambini ha avuto wheezing virale, l'efficacia dello studio potrebbe non essere adeguata. L'aver monitorato un singolo episodio di infezione delle vie aeree potrebbe spiegare questa discrepanza rispetto all'atteso, come anche la differente composizione demografica e anagrafica rispetto alla coorte seguita in precedenza (bambini con età inferiore a 18 mesi residenti nella Regione Veneto) [5]. Il tutto assumendo che negli ultimi vent'anni non sia cambiata l'epidemiologia del wheezing nella popolazione italiana.

Durante il monitoraggio osservazionale della durata di sei mesi (seconda fase dello studio, i cui dati non sono riportati in questo articolo) la percentuale dei bambini partecipanti con almeno una recidiva di wheezing era del 30%, e il campione di ENBe appare pertanto rappresentativo della popolazione con wheezing virale.

C'è comunque da tenere presente che il numero di persone da trattare (*number needed to treat*, *NNT*) con beclometaso-

ne per avere un beneficio in più rispetto al placebo è 23, e questo indica un'efficacia modesta, al di là della significatività statistica.

Nella valutazione dell'efficacia nella pratica (*effectiveness*) occorre, inoltre, considerare che solo 26 dei 47 casi di wheezing hanno richiesto una visita extra da parte del pediatra. I restanti 21 casi non hanno costituito un motivo di preoccupazione per i genitori e la diagnosi è stata effettuata dal pediatra nel corso della visita di fine trattamento, visita di controllo che non è parte della pratica quotidiana. Ciò sembra indicare che quasi la metà delle recidive di wheezing non arriva all'attenzione del pediatra.

Per ovviare a questa possibile limitazione nello studio ENBe oltre alla valutazione del pediatra si è tenuto conto anche della percezione dei genitori rispetto alla persistenza e gravità dei sintomi, e all'utilità della terapia.

Anche in questo caso non sono state osservate differenze statisticamente significative, né per quanto riguarda lo score sintomatologico complessivo, né per le valutazioni riguardanti sintomi specifici. Nonostante in precedenti studi di tipo cross-over i genitori avessero espresso una preferenza per gli steroidi inalatori rispetto al placebo, i dati di ENBe indicano che la percezione dell'utilità della terapia è risultata simile nei due gruppi di trattamento [11-12].

Spesso il beclometasone viene prescritto come sintomatico in caso di infezioni delle vie aeree superiori, indipendentemente dalla presenza di episodi di wheezing virale in anamnesi [14]. Anche in questo caso, però, i risultati di questo studio documentano che non ci sono differenze tra trattamento attivo e placebo nel ridurre la durata dei sintomi, e che dopo dieci giorni di terapia la percentuale di bambini ancora sintomatici non è differente.

Infine, occorre sottolineare che solo 6 bambini su 10 hanno completato l'intera terapia. In più della metà dei casi di non aderenza, l'interruzione è stata dovuta a difficoltà di tipo organizzativo o dalla mancanza di cooperazione da parte del bambino. Questi dati devono essere tenuti in considerazione dai medici al momento della prescrizione di farmaci da nebulizzare.

In conclusione, i risultati dello studio ENBe confermano che gli steroidi inalatori hanno benefici modesti nel prevenire

le recidive di wheezing virale, e nessun effetto nel ridurre i sintomi delle infezioni delle vie aeree. È possibile che questi farmaci abbiano un'efficacia maggiore nei bambini con frequenti ricorrenze di wheezing virale, ma questa ipotesi necessita di essere verificata in studi *ad hoc*.

Nonostante alcune limitazioni, ENBe dimostra come la sperimentazione nelle cure primarie possa fornire evidenze utili per implementare l'uso razionale dei farmaci.

Ringraziamenti

Lo studio ENBe è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci del 2007, contratto n. FARM7RANLZ.

Un doveroso ringraziamento va, innanzitutto, a tutti i bambini e i genitori che hanno preso parte allo studio. Il farmaco sperimentale e il placebo sono stati forniti gratuitamente dalla Chiesi Farmaceutici S.p.A.; a questo proposito, ringraziamo Luca Cavaliere, Giovanni Cremonesi, Eleonora Ingrassia, Cinzia Valentini, della Chiesi Farmaceutici per la collaborazione.

Grazie a Erica Bruno, Daniela D'Alonzo, Celeste Pirozzoli, Luca Tomassini, Miriam Valentini, del Consorzio "Mario Negri" Sud, per il monitoraggio dello studio. Infine, desideriamo rivolgere un pensiero e un ricordo a Ciro Strano, pediatra e sperimentatore scomparso prematuramente nel corso di ENBe. ♦

Bibliografia

- [1] Bisgaard H, Szefler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(8):723-8.
- [2] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32(4):1096-110. doi: 10.1183/09031936.00002108.
- [3] Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *Eur J Pediatr* 2012;171(6):947-54. doi: 10.1007/s00431-011-1663-7
- [4] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
- [5] Agostini M, Fusco F, Gangemi M, et al. Wheezing nei primi anni di vita. Studio prospettico di una coorte di bambini dalla nascita. Risultati sui primi 18 mesi. *Medico e Bambino* 1992;11:84-91.
- [6] Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in

infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(1):54-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835b1165.

[7] Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(4):339-53. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.

[8] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.

[9] McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001107.

[10] Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants

(IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368(9537):754-62.

[11] Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68(1):85-7.

[12] Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65(4):407-10.

[13] Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, et al. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88(1):42-7.

[14] Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, et al. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2005;94(6):753-7.

[15] Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, et al. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr* 2011; 170(1):81-92. doi: 10.1007/s00431-010-1275-7.

[16] Clavenna A, Berti A, Gualandi L, et al. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):173-80. doi: 10.1007/s00431-008-0725-y.

[17] Piovani D, Clavenna A, Bonati M. Drug use profile in outpatient children and adolescents in different Italian regions. *BMC Pediatr* 2013;13:46. doi: 10.1186/1471-2431-13-46.

[18] Clavenna A, Sequi M, Bonati M. Drug prescribing by Italian family paediatricians: an exception? *Acta Paediatr* 2010;99(5):754-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01691.x

[19] Clavenna A, Bonati M. Sono troppi 19 mesi per far partire un trial. *Sole 24 ORE Sanità* 2011;5:14.

Cosa ha significato per me partecipare a ENBe

Laura Reali
Pediatra di famiglia, Roma

«La pratica clinica è ricerca, purché la si registri».

SERGIO NORDIO

ENBe è stata la prima ricerca clinica di intervento a cui ho partecipato. Nella pratica delle cure primarie è relativamente frequente essere coinvolti in survey o studi osservazionali, ma uno studio di intervento è un'altra cosa. Qualche conoscenza l'avevo per il fatto di partecipare all'attività di un comitato etico-pediatico, ma valutare uno studio clinico è ben diverso dal parteciparvi come sperimentatore.

Sin dall'inizio ho aderito con entusiasmo agli incontri organizzati dal "Mario Negri", per formare e informare noi sperimentatori, collaborando anche alla produzione degli strumenti dello studio, come il diario per i genitori. Ero orgogliosa di partecipare a un trial pragmatico dove la popolazione è quella della pratica clinica quotidiana e il setting è il contesto reale in cui opera il pediatra e in cui vivono genitori e bambini, oltre al valore aggiunto dal punto di vista formativo. Era anche un ruolo nuovo e divertente, per cui non avevo un'idea concre-

ta del lavoro che avrei dovuto fare successivamente. Alla fine, dopo una lunga gestazione, lo studio è partito tra intoppi più o meno rilevanti: dalla necessità per alcuni partecipanti di corsi di formazione appositi, per diventare sperimentatori ASL, agli interminabili tempi di risposta dei vari comitati etici. Pur avendo partecipato a due corsi di formazione per sperimentatori, non ero affatto sicura di saperlo fare in pratica. Quando poi sono arrivati in ambulatorio tutti i nebulizzatori e ho dovuto predisporre il materiale per ogni partecipante, ho capito quanto siano importanti buone capacità organizzative.

Le procedure di arruolamento, di gestione del farmaco e di conduzione di uno studio clinico richiedono tempo, calma, concentrazione, capacità di comunicazione, possibilmente senza interruzioni o distrazioni. Tutto ciò mal si adatta alla realtà di uno studio pediatrico delle cure primarie (almeno del mio), soprattutto durante i mesi invernali.

Mi sono trovata a presentare ENBe a genitori che dovevano leggere il consenso informato mentre il loro bambino piangeva o voleva andare via, il telefono squillava e la segretaria premeva per l'appuntamento successivo. Sono arrivata quindi a ritagliare fette di tempo separate, per i bambini potenzialmente arruolabili, consigliando ai genitori di rilegge-

re il consenso, dopo averne parlato con me, e di prendersi tutto il tempo necessario, per decidere se partecipare o meno. Spesso i tempi di risposta sono stati veramente lunghi, ma ha funzionato meglio. E poi, ai miei pazienti in genere prescrivevo aerosol in casi ben selezionati, di rado con cortisonici topici, quasi mai per un semplice wheezing. Quindi, alla proposta dello studio, si stupivano moltissimo e mi chiedevano perché all'improvviso avessi cambiato orientamento.

Chi acconsentiva spesso finiva per dirmi: «Lo faccio solo perché me lo chiede lei». E io che pensavo di non essere paternalista! Ma almeno 1 famiglia su 4-5 mi rispondeva che no, non intendeva rischiare, con un farmaco che io non avevo mai consigliato prima, un cortisonico poi! Come rispondere? Spiegare loro che lo scopo era proprio trovare le prove di efficacia è stato spesso arduo. Se non avessi avuto un'ottima segretaria a disposizione non sarei mai riuscita a organizzarmi e a mantenere in ordine i registri dei farmaci e dei pazienti del trial. E questo era uno studio semplice!

Anche la compilazione del diario da parte dei genitori ha richiesto cura e attenzione, perché non tutti i genitori sono compilatori attendibili. Non è solo questione di livello culturale o di scarsa disponibilità; spesso è proprio mancanza di tempo.

Per corrispondenza:
Laura Reali
e-mail: ellereali@gmail.com

Il fatto più inatteso però è che ENBe mi ha portato a riflettere sul rapporto che ho con i miei pazienti e i loro genitori. Pensare a costoro come a soggetti di ricerca ha notevolmente modificato la mia modalità di comunicare. Ho capito, per esempio, che non potevo richiedere il loro consenso alla partecipazione, aspettandomi che accettassero solo perché io avevo individuato come arruolabili i loro figli, ma che loro avrebbero accettato solo se avessero visto la ricerca come rispondente ai bisogni di salute dei propri figli. Probabilmente i rifiuti al consenso significano che non sono stata troppo brava in questo o che l'ho capito troppo tardi.

ENBe inoltre mi ha anche indotto a una maggiore attenzione alla documentazione del lavoro che faccio, sia nell'ambito dello studio sia nella pratica professionale. La verifica puntuale da parte del Centro di Coordinamento del "Mario Negri" dei dati immessi nella scheda online del

paziente e il fatto di dover rendere conto al controllo del monitor, che periodicamente verificava il decorso dello studio, mi hanno reso più attenta. Noi PdF viviamo nella convinzione che le nostre cartelle cliniche servano solo al nostro uso personale. Ho imparato a renderle chiare e informative anche per un estraneo.

Anche i rapporti con i colleghi del servizio farmaceutico della ASL sono stati istruttivi. Loro hanno scoperto con ENBe l'esistenza di PdF che volevano fare ricerca; io ho scoperto che neanche loro avevano esperienza di studi clinici, men che meno pediatrici.

Un altro vantaggio di questa esperienza, impreveduto ma molto apprezzabile, è stata la possibilità di avere accesso a una newsletter creata apposta per lo studio: un aggiornamento in tempo reale sugli articoli più rilevanti pubblicati sui cortisonici per aerosol, con valutazione critica. Un valore aggiunto offerto a noi sperimentatori (e non solo) grazie al costan-

te, attento coordinamento scientifico-organizzativo del "Mario Negri", che ha sempre cercato di incrementare e affinare le competenze di noi sperimentatori.

Partecipare a ENBe mi ha consentito soprattutto di capire che una parte integrante della mia attività di pediatra delle cure primarie è occuparmi delle domande vere, che nascono dal prendermi cura della salute di bambini reali, per farne attività di ricerca clinica, utile e corretta. Anche per questo posso ribadire che sono orgogliosa di avere partecipato al primo trial in doppio cieco in Pediatria di famiglia con finanziamento pubblico.

Dopo questa esperienza credo di saper proporre meglio scelte terapeutiche ragionate ai miei pazienti, argomentando perché un farmaco è proponibile e un altro no, in base alle prove di efficacia. Penso anche di essere più affidabile nei confronti della mia ASL, cui poter proporre (perché no?) ulteriori ipotesi di studi clinici di fase IV! ♦

Lo studio ENBe e il coinvolgimento delle famiglie

Anna Maria Falasconi
Pediatra di famiglia, Roma

Partecipare allo studio ENBe è stata un'avventura. Una faticosa, bella avventura, anche per un passaggio cruciale della fase operativa: il "reclutamento" e la proposta alle famiglie.

Cosa succede a un genitore, che di solito è la mamma, se durante una visita per una più o meno banale infezione delle vie aeree, si sente proporre dal pediatra di far partecipare il suo bambino a una ricerca su un farmaco? Nel mio ambulatorio la mamma, molte volte, già ne era in qualche modo a conoscenza da altri genitori e anche dalla locandina esposta in sala d'attesa («il tuo pediatra partecipa allo studio ENBe. Lo studio coinvolgerà bambini da 1 a 5 anni con bronchite asmatica: bambini con "fischio". Il tuo pediatra ti fornirà tutte le informa-

zioni»). Talora però è accaduto di punto in bianco.

Anche se io, pediatra, ho cercato di attivare tutte le mie capacità comunicativo-relazionali e ho evitato di pronunciare la parola sperimentazione, anche se il consenso informato che ho, di volta in volta, mostrato è stato preparato con la massima attenzione alla comunicazione, spesso è risultato inevitabile che il contesto mettesse in evidenza la vulnerabilità del piccolo malato e provocasse nella mamma una reazione di allerta.

Le reazioni dei genitori sono in genere diverse, a seconda del livello culturale e delle condizioni socio-economiche e logistiche/ambientali. L'istinto di protezione comunque si attiva, evoca l'immagine "sperimentazione = rischio/abuso" e l'allerta si trasforma in allarme: io, pediatra, percepisco che sta per alzarsi una barriera che potrebbe portare al rifiuto del consenso. Nel percorso ENBe ho provato a gestire questo momento inizia-

le di crisi non ancora manifesta intercettando e soddisfacendo il bisogno di sapere dei genitori, e superando la diffidenza attraverso rassicurazioni motivate.

Correttamente informati, i genitori sono in grado di capire che la sperimentazione che coinvolge l'uomo è una ricerca di risposte a un problema di salute; che, proprio per tutelare la vulnerabilità dei bambini e garantire loro la piena possibilità di cura, è fondamentale avere a disposizione farmaci specifici per i loro bisogni; che gli studi clinici condotti con i bambini servono proprio a trovare farmaci e schemi terapeutici sicuri ed efficaci per loro.

I genitori hanno anche bisogno di essere rassicurati e lo sperimentatore deve spiegare in anticipo che gli studi clinici sono regolamentati da precise norme internazionali e sottoposti a lunghe procedure di autorizzazione e a controlli continui e che, in caso di necessità, è possibile aggiungere al trattamento previsto nel

Per corrispondenza:
Anna Maria Falasconi
e-mail: annamaria.falasconi@fastwebnet.it

BOX: LETTERA DI FINE STUDIO AI GENITORI

Milano, maggio 2013

Ai genitori di (il pediatra inserisce il nome del bambino/a)

Cara mamma e caro papà,

Vi ringraziamo per avere accettato di partecipare insieme con (il pediatra inserisce il nome del bambino/a) allo studio "Efficacia del beclometasone versus placebo nella profilassi del wheezing virale in età prescolare" (Studio ENBe). Questo studio ha coinvolto oltre 500 bambini seguiti per sei mesi. Metà circa di loro ha ricevuto il farmaco (il beclometasone), mentre l'altra metà una soluzione che non lo conteneva, pur avendo aspetto, colore, odore simile al farmaco (chiamata placebo). Per garantire l'anonimato dei partecipanti e la casualità nel ricevere il farmaco o il placebo, sono stati usati codici numerici, quindi non è possibile per noi sapere in quale gruppo fosse Vostro/a figlio/a. Grazie al Vostro aiuto abbiamo potuto raccogliere dati utili per valutare l'efficacia del beclometasone nel prevenire la ricomparsa di episodi di bronchite (il cosiddetto *wheezing* virale: durante un'infezione delle vie aeree causata da virus, il bambino "fischia" mentre respira), e per valutare quanto siano frequenti le ricadute di *wheezing* nei bambini che già l'avevano avuto.

Quali sono stati i risultati principali dello studio ENBe?

- Il beclometasone è poco efficace nel prevenire il *wheezing* virale. Durante la terapia ha avuto una ricaduta di *wheezing* virale il 7 per cento dei bambini che avevano ricevuto il beclometasone e l'11 per cento di quelli che avevano ricevuto il placebo. La differenza è molto piccola, quindi non è dimostrata la sua utilità nella prevenzione del *wheezing* virale. **Pochi bambini beneficiano del trattamento con il farmaco.**
- La percentuale di genitori che ha ritenuto utile la terapia era simile nei due gruppi: 64 per cento in quello che aveva ricevuto il beclometasone e 61 per cento in quello che aveva ricevuto il placebo. **A giudizio dei genitori (che non sapevano cosa somministravano al/alla loro figlio/a) il farmaco non aveva effetti migliori del placebo.**
- In entrambi i gruppi una percentuale simile di bambini (13 per cento trattati con beclometasone e 16 per cento con placebo) è stata visitata nuovamente dal pediatra dopo pochi giorni dall'inizio della terapia perché i sintomi non erano migliorati. **Non c'è stato un miglioramento con l'uso del farmaco.**
- La frequenza della tosse e del respiro rumoroso e affannato era leggermente inferiore nei bambini che avevano ricevuto il beclometasone rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo, ma anche in questo caso la differenza era molto piccola. **I bambini che hanno ricevuto il farmaco hanno avuto qualche colpo di tosse in meno degli altri.**
- Indipendentemente dal trattamento con farmaco o con placebo, dopo 10 giorni di trattamento con aerosol, poco meno della metà dei bambini aveva ancora raffreddore, con una durata dei sintomi simile nei due gruppi. **Il raffreddore rimane in alcuni bambini, sia che assumano o non assumano il farmaco.**
- Considerando i 6 mesi complessivi di osservazione, poco meno di un terzo dei bambini ha avuto una ricaduta di *wheezing* virale. Questa proporzione aumenta sino alla metà per i bambini seguiti durante l'inverno e che avevano episodi più frequenti. Nella maggior parte dei casi il *wheezing* era lieve e poteva essere riscontrato solo dal pediatra con il fonendoscopio. Solo per 3 bambini (0,6 per cento dei partecipanti) il *wheezing* ha richiesto un ricovero in ospedale. **Chi ha avuto episodi di *wheezing* con molta probabilità li avrà ancora, soprattutto in inverno.**

Cosa abbiamo imparato grazie allo studio ENBe?

Il beclometasone sembra poco efficace nel prevenire la comparsa di *wheezing* virale e non riduce la durata dei sintomi delle infezioni (per esempio il raffreddore). **Perciò, questo farmaco deve essere usato solo se consigliato dal pediatra.** Inoltre abbiamo potuto confermare che i bambini che hanno avuto in passato un episodio di *wheezing* sono a rischio di ricaduta, soprattutto durante l'inverno e se in precedenza avevano avuto spesso recidive. Comunque, il *wheezing* è una malattia benigna che quasi sempre si risolve da sola.

Lo studio continua...

Considerando l'importanza dei dati raccolti, vorremmo continuare lo studio per controllare nel tempo le recidive di *wheezing* nei bambini che hanno partecipato a ENBe. Se siete d'accordo, ogni anno (fino al compimento dei 6 anni di Vostro/a figlio/a) il pediatra riferirà al Centro di Coordinamento dello studio se il bambino/la bambina ha avuto altri episodi di *wheezing* e quanti, e al compimento dei 6 anni di età se gli/le è stata fatta diagnosi di asma. Questi dati verranno forniti in forma anonima e nessuno, a parte il pediatra, potrà risalire all'identità di Vostro/a figlio/a.

Al termine, vi aggiorneremo sui risultati ottenuti.

Grazie ancora per la Vostra preziosa collaborazione!

I ricercatori dell'IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri",
i pediatri partecipanti e il Gruppo di lavoro ENBe

protocollo di sperimentazione qualunque altro farmaco.

La diffidenza si attenua e, come successo con lo studio ENBe, a questo punto la mamma è disponibile a prestare attenzione alla proposta del pediatra di "verifica-

re se un farmaco tanto usato per i bambini, il beclometasone, è davvero efficace per prevenire il *wheezing* virale nei primi anni di vita".

I genitori spesso sono anche rimasti disorientati dal fatto di dover usare un farma-

co che hanno imparato, su indicazione del pediatra, a utilizzare solo in casi particolari: «Perché dovrei fargli l'aerosol col cortisone per il raffreddore o per la tosse se mi ha sempre detto che non serve?». Alcuni hanno rifiutato anche per

questo aspetto il consenso, altri si sono comunque affidati al pediatra e hanno accettato.

La consegna dell'apparecchio per l'aerosolterapia è stata accolta con favore. Quanto al farmaco non vi sono state, in genere, difficoltà nella comprensione delle modalità di somministrazione. Spesso si è manifestata invece la curiosità: «Posso sapere se in questo c'è il cortisone o il placebo?».

Nel periodo del trattamento e della compilazione del diario 1 sono emerse le caratteristiche e le dinamiche peculiari di ciascun setting familiare, che possono condizionare i diversi atteggiamenti e comportamenti in termini di partecipazione emotiva, aspettative, compliance, attenzione alle procedure. Sempre possibili, inoltre, interferenze da parte di fattori esterni alla famiglia – l'eventuale pediatra privato o la struttura di zona del Pronto Soccorso – che in alcuni casi hanno condizionato interruzioni intempestive e di solito immotivate della terapia. In questi casi il buon rapporto con il pediatra sperimentatore, la sua competenza e l'attitudine al confronto e alla mediazione hanno potuto risolvere situazioni di crisi ed evitare i drop out.

La consegna della lettera di fine studio alla famiglia (box) è stata l'occasione per chiedere ai genitori dei miei bambini arruolati un commento finale sulla loro esperienza di partecipazione attiva. Quasi tutti hanno espresso, in maniera più o meno articolata, un giudizio positivo su questo tipo di sperimentazione, chi «per la struttura facile» e «l'esiguità dell'impegno», chi per l'obiettivo di «evitare somministrazioni inutili di cortisone... usato talora come ansiolitico, ai primi segni di raffreddore, per paura che possa ricomparire la temuta tachipnea o il broncospasmo», chi per averli portati a «conoscere meglio il disturbo e a gestirlo con più tranquillità», chi «per essere d'aiuto ad altri bambini» e «per perseguire un livello di salute il più elevato possibile».

I genitori più attenti hanno anche notato che il wheezing virale ha un'evoluzione spontanea e «non andava incontro a rapidi miglioramenti anche con l'assunzione di farmaci».

Tutte le famiglie mi hanno risposto e anche chi non aveva portato a termine la

fase di somministrazione del farmaco/placebo ha lasciato un suo commento. Mi piace pensare che anche questo sia un risultato dello studio ENBe: l'approccio con una dimensione della medicina lontana e apparentemente diversa dall'usuale ha consolidato, e in qualche modo migliorato, il rapporto della famiglia con il pediatra. «... Ci ho pensato a fondo e... il primo commento, banale, ma non scontato, è che soltanto la "cieca" fiducia nella sua competenza... ci ha fatto accettare di sottoporre nostro figlio allo studio ENBe (che alle orecchie di un genitore profano suona come "fare la cavia")... Il passaggio dalle rapidissime somministrazioni di puff con il distanziatore alle somministrazioni prolungate dell'ENBe non è stato traumatico... Il disagio è stato ridotto al minimo grazie anche al fatto che tutta l'attrezzatura necessaria ci è stata fornita dall'Istituto. Ovviamente, da genitori, speravamo in una risoluzione definitiva e in tempi brevi del broncospasmo, ma vedendo che c'erano delle ricadute abbiamo subito pensato: "Beh, ci è sicuramente capitato il placebo!"... Io non sono mai riuscito a sentire il famigerato fischio... e questa incapacità mi ha creato una certa difficoltà a rispondere ai questionari dell'ENBe... Speriamo di esserle stati di aiuto...».

Io credo che i genitori ci siano stati tutti di grande aiuto, su più fronti.

Un ulteriore, significativo risultato è anche il fatto che molti dei genitori hanno esplicitamente espresso il consenso all'invio al Centro di riferimento dei risultati dell'osservazione fino a 6 anni di età del loro bambino.

I risultati ufficiali complessivi dello studio ENBe evidenziano che il rifiuto del consenso è stato responsabile di oltre il 15% delle mancate inclusioni e l'uso recente di steroidi inalatori del 28%. Sarà possibile ottenere risultati migliori in un prossimo studio clinico? Penso di sì. Le famiglie sono interessate ai progressi della medicina e sono disponibili ai cambiamenti, più di noi medici.

Il miglioramento delle nostre competenze e attitudini, in particolare la nostra disponibilità a dedicare del tempo alla comunicazione, saranno il principale determinante di ulteriori progressi.

L'avventura ENBe continua ancora. ♦

AUGUSTO MONTAGUTI, UN UOMO, UN PEDIATRA



Augusto Montaguti ci ha lasciato. Molti nostri lettori più giovani non lo hanno conosciuto, ma è stato uno di quelli dal quale tutti noi siamo partiti. È stato uno dei primissimi cardiologi pediatri, capace di vedere il cuore da un tracciato o da un telecardio, sui quali rimaneva a lungo e tornandoci sopra. Perché era un uomo scrupoloso, capace di passare le notti vicino a un bambino, di fondere la cultura medica con quella infermieristica per farla sentire agli uni e agli altri come un tutt'uno a beneficio di chi ne aveva bisogno e che difficilmente avrebbe compreso dove finiva l'una e cominciava l'altra. Era un uomo colto e sensibile. Quando noi, fino a non molti anni fa, fuggivamo dai genitori dei bambini deceduti perché non sapevamo cosa dire, lui si sedeva ad ascoltare e parlare. E i genitori si ricordavano di lui e di come era stato capace di accompagnarli. Anche ai miei figli, quando hanno perduto la madre, è riuscito a dire quello che io non avevo saputo. Era un uomo di fede, ma sapeva parlare a tutti perché l'Umanità veniva prima della fede o discendeva da essa, ma era quella che in lui si sentiva. Non era giudicante e quando gli capitava (e gli capitava!) di perdere la pazienza sapeva rimediare. Era un uomo colto, ma mai soddisfatto e sapeva che il sapere non è solo nei libri, ma occorre andarlo a cercare nei santuari dove era. L'amico e il maestro primo era per Lui Franco Panizon che ha amato, stimato e seguito sede per sede fino a Trieste. Un anno fa, quando la malattia era avanzata, ha consegnato al fratello Mario un foglio stropicciato facendogli intendere che per lui era un tesoro. C'erano scritti con mano incerta alcuni nomi: uno era quello di Franco. In trent'anni di lavoro comune, mai una parola di troppo e lui si chiedeva, un po' per gioco, come potesse essere capitato. È stato un giusto. È giusto piangerlo.

Giancarlo Biasini