

Gli steroidi per via orale sono efficaci negli episodi acuti di wheezing del bambino in età prescolare ?

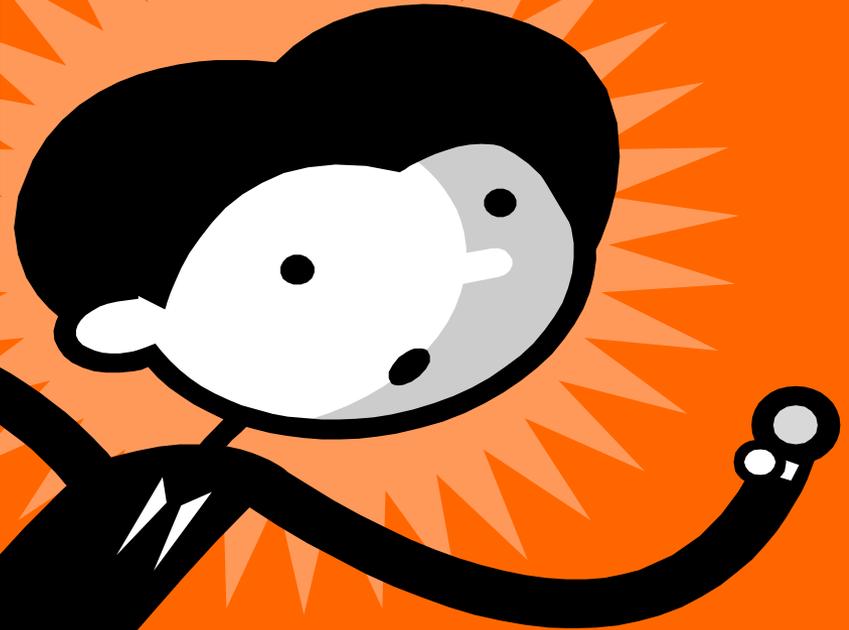


Daniele Radzik Castelfranco Veneto (TV)

Il canto delle sirene:il cortisone.....



Voglio essere
aggiornato, ma ho
poco tempo a
disposizione, come
posso fare ?



Le Linee Guida pratiche cliniche vengono usate in tutto il mondo con lo scopo di diminuire la variabilità dei comportamenti, di utilizzare in modo più appropriato le risorse e di migliorare la qualità di cura dei pazienti

BMJ 2004;328:1490



Le Linee Guida pratiche cliniche vengono usate in tutto il mondo con lo scopo di diminuire la variabilità dei comportamenti, di utilizzare in modo più appropriato le risorse e di migliorare la qualità di cura dei pazienti

BMJ 2004;328:1490



Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger

Edizione 2009



Pagina 12 di 28: "l'aggiunta di un breve ciclo di cortisonici orali è di efficacia dubbia..."

.....sebbene un simile intervento abbia portato ad esiti statisticamente significativi in parecchi studi, sono risultati inconsistenti i benefici clinicamente rilevanti (es. ricoveri) ...

letteratura aggiornata al 2009

Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger

Edizione 2009



...se si decidesse di utilizzare i CS, la via orale è da preferire a quella sistemica (im/ev).....

....risultano più efficaci se somministrati precocemente nel corso di un episodio.....

Evidenze D= consenso del pannello

Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger

Edizione 2009

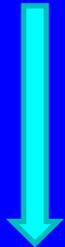


Sebbene praticata in alcune parti del mondo, esiste debole evidenza sull'opportunità che i genitori inizino i CS orali a domicilio; questa terapia va considerata solo quando il medico abbia fiducia che essa venga utilizzata in modo appropriato.....

Evidenze D = consenso del pannello

Trattamento iniziale dell'asma acuto in bambini di età > 2 anni

“The early use of steroids in children in emergency departments can reduce the need for hospital admission and prevent a relapse in symptoms after initial presentation”



Rowe Early Emergency Department Treatment...Cochrane Library 2001



Rowe et al Early (< 1 ora) Emergency Department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids

Cochrane Database of Systematic Reviews 2001

12 SCR: 7 adulti, 5 bambini: frequenza ricovero NNT 8
(IC 95% da 5 a 21).

Bambini OR 0.40 (IC 95% da 0.17 a 0.94) !!! eterogeneità

Wolfson 1994 4-18 anni

Tal 1990 6 mesi- 60 mesi

Storr 1987 < 5 anni > 5 anni →

Scarfome 1993 1-17 anni

Connett 1994 > 18 mesi

metilprednisolone im

Possibilità di bias di pubblicazione

Rowe Early Emergency Department
Treatment...Cochrane Library 2001



Non sono stati ricercati gli studi con
risultati negativi → possibile
sovrastima dell'efficacia dei cortisonici
sistemici



Trattamento iniziale dell'asma acuto in bambini di età < 2 anni

“Steroids tablet in conjunction with beta 2 agonists have been shown to reduce hospital admission rates when used in ED and the length of stay in hospital”

Tal Pediatrics 1990
Fox Eur J Ped 1996,
Daugbjerg Acta Paediatrica 1993



Fox Eur J Ped 1996

Salbutamolo + prednisolone vs
salbutamolo vs placebo

Tal Pediatrics 1990

cortisone ev



Daugbjerg Acta Paediatrica 1993

terbutalina per aerosol vs cortisone per
nebulizzazione vs cortisonici sistemici

Esiste crescente preoccupazione

- per la diffusione di LG che contengono raccomandazioni conflittuali



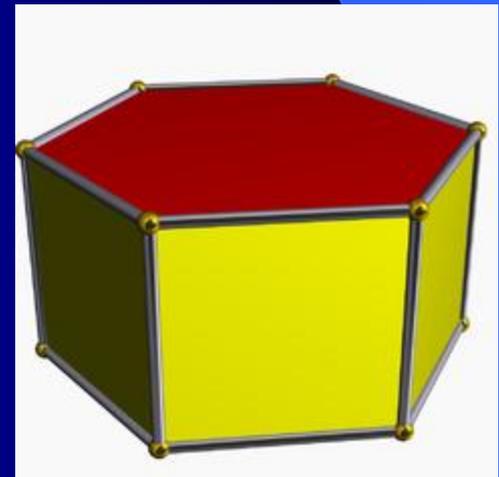
Are guidelines following guidelines ?

The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature JAMA 1999;281:1900-5.

PICOS

Per determinare se nel bambino in età prescolare gli steroidi orali riducono i ricoveri e la gravità degli episodi di wheezing ho effettuato una ricerca degli SCR che hanno valutato l'utilizzo di questi farmaci vs placebo.

Moher the PRISMA Statement
PLOS Med luglio 2009





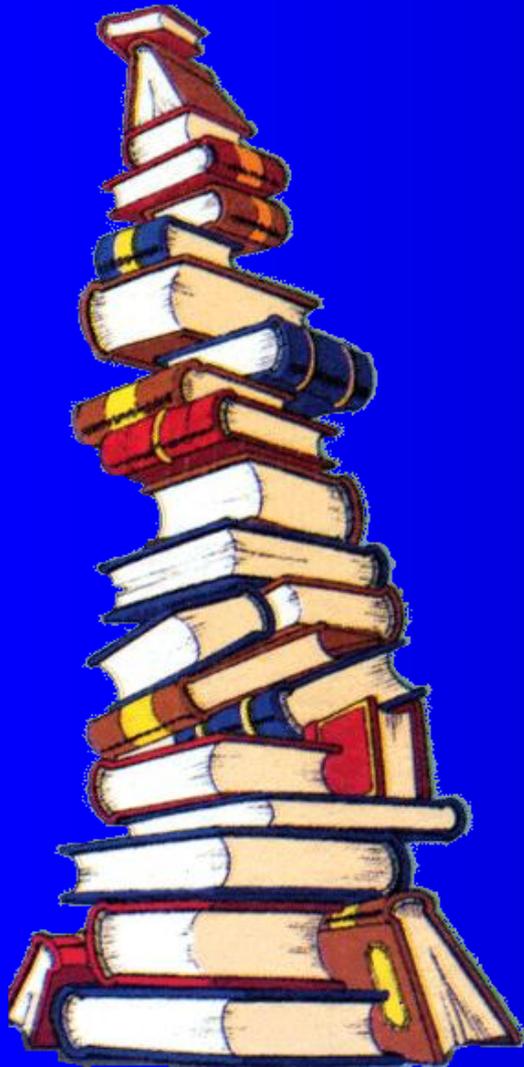
The screenshot shows the PubMed interface. At the top, it says 'NCBI PubMed' and 'A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health'. The search bar contains 'chronic pancreatitis'. Below the search bar, there are tabs for 'Limits', 'Preview/Index', 'History', 'Clipboard', and 'Details'. The 'Limits' tab is active, showing 'Limits: Publication Date from 2004 to 2006, English, Humans, Core clinical journals'. There are options for 'Display' (Summary), 'Show' (20), and 'Sort by'. A dropdown menu is open, showing options like 'Summary', 'Brief', 'Abstract', 'Citation', 'MEDLINE', 'XML', 'UI List', 'LinkOut', 'ASN.1', and 'Related Articles'. The 'MEDLINE' option is selected. Below the menu, there is a list of search results, with the first one being 'Houghton O, Abrams' and a snippet of text: 'occurred 6 months before acute pancreatitis. (1).205-7. (indexed for MEDLINE)'. On the left side, there are navigation links for 'About Entrez', 'Text Version', 'Entrez PubMed', and 'PubMed Services'.

Parole chiave: oral corticosteroid OR oral steroid
OR prednisolone AND wheez*

Limiti: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial,
Preschool Child: 2-5 years

Risultati: 29 studi →
esclusi

1. Criteri di inclusione: bronchiolite
2. Età



Fonti della ricerca

- Medline
- Embase
- Cochrane Library

Revisioni Sistematiche
Studi Clinici Randomizzati

Risultati ricerca al 1 ottobre 2009

5 SCR, 1259 bambini età 6 mesi-5 anni

- *Oommen et al* Lancet 2003;362:1433-8.
- *Csonka et al* J Pediatr 2003;143:725-30.
- *Panickar et al* NEJM 2009;360:329-338.
- *Webb et al* Arch Dis Child 1986; 61:15-19.
- (*Jartti et al* PAI 2007;18:326-334)

Parent-initiated corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children

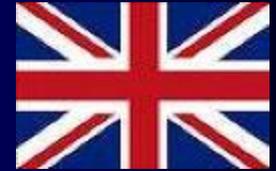


Vuillermin P Cochrane Database Syst Rev 2007

2 Studi Clinici Randomizzati n = 303

- Grant 1995 = studio cross-over età 2-14 anni, con diagnosi di asma

- Oommen 2003 = SCR età 1-5 anni, che erano stati ricoverati per wheezing intermittente all'ospedale di Leicester



Oommen Lancet 2003;362:1433-8

217 bambini età 1-5 anni (età media 26 mesi), dovevano assumere su iniziativa dei genitori, all'inizio del successivo episodio di respiro sibilante intermittente in corso di flogosi alte vie



Prednisolone 20 mg

X 1/die X 5 giorni



Placebo

Sintomi respiratori utilizzati dai genitori

	Night-time symptoms (cough, wheeze, or breathing difficulty)	Daytime or activity ratings (cough, wheeze, breathing difficulty, or play limitation)
Score*		
0	None	None
1	Slight; sleep not disturbed	Slight; no treatment given
2	Sleep disturbed once; no help required	Needed treatment but no outside help
3	Sleep disturbed more than once or child needed help	Severe; needed help from family practitioner

*Need for hospital admission recorded separately.

Table 1: Respiratory score used by parents to complete the symptom diary

Differenza Media Ponderata

IC 95%

Oommen 2003

Day-time
symptom score
nei 7 gg successivi

-0.01 (da -0.22 a 0.22)

A favore prednisolone

A favore placebo

-1.0 -0.5 0.5 1.0



Cochrane Database Syst Rev 2006

Differenza Media Ponderata

IC 95%

Oommen 2003

Night-time
symptom score
nei 7 gg successivi

0.10 (da -0.12 a 0.32)

A favore prednisolone

A favore placebo

-1.0 -0.5 0.5 1.0



Cochrane Database Syst Rev 2006

Odds Ratio

IC 95%

Oommen 2003

Ricoveri in ospedale
nei 7 gg successivi

4,37 (da 0.84 a 22.61)

A favore prednisolone

A favore placebo

-1.0 -0.5 1 10 100



Cochrane Database Syst Rev 2006

Oommen Lancet 2003;362:1433-8

Difetti metodologici secondo Kaditis
Pediatr Pulmonol 2007

- i genitori iniziavano la terapia cortisonica indipendentemente dalla gravità del wheezing
- erano i genitori che valutavano lo score dei sintomi
- la maggior parte dei partecipanti avevano sintomi lievi durante lo studio (media diurni 0.95 su 3)
- solo il 3% dei pazienti trattati con placebo è stato ricoverato



248 bambini età 6-35 mesi, media 17 mesi, che si erano presentati al PS pediatrico con tachipnea acuta, wheezing o uso dei muscoli accessori, in presenza di un'apparente infezione virale respiratoria (rinorrea o temp > 37.5° C).

Critério di esclusione asma (storia documentata o ≥ 2 episodi di precedente respiro sibilante diagnosticato da un medico)

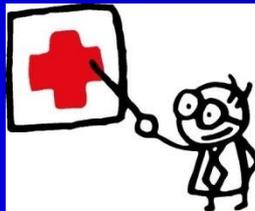
Csonka J Pediatr 2003;143:725-30



Prednisolone 2 mg/kg/die vs Placebo

X 3 giorni

1° dose



Ricoverati 50%

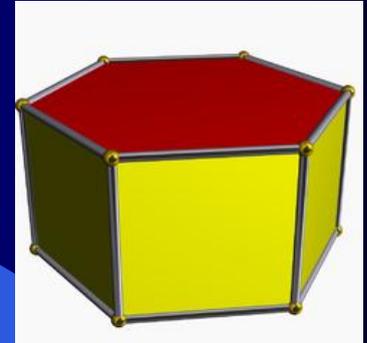
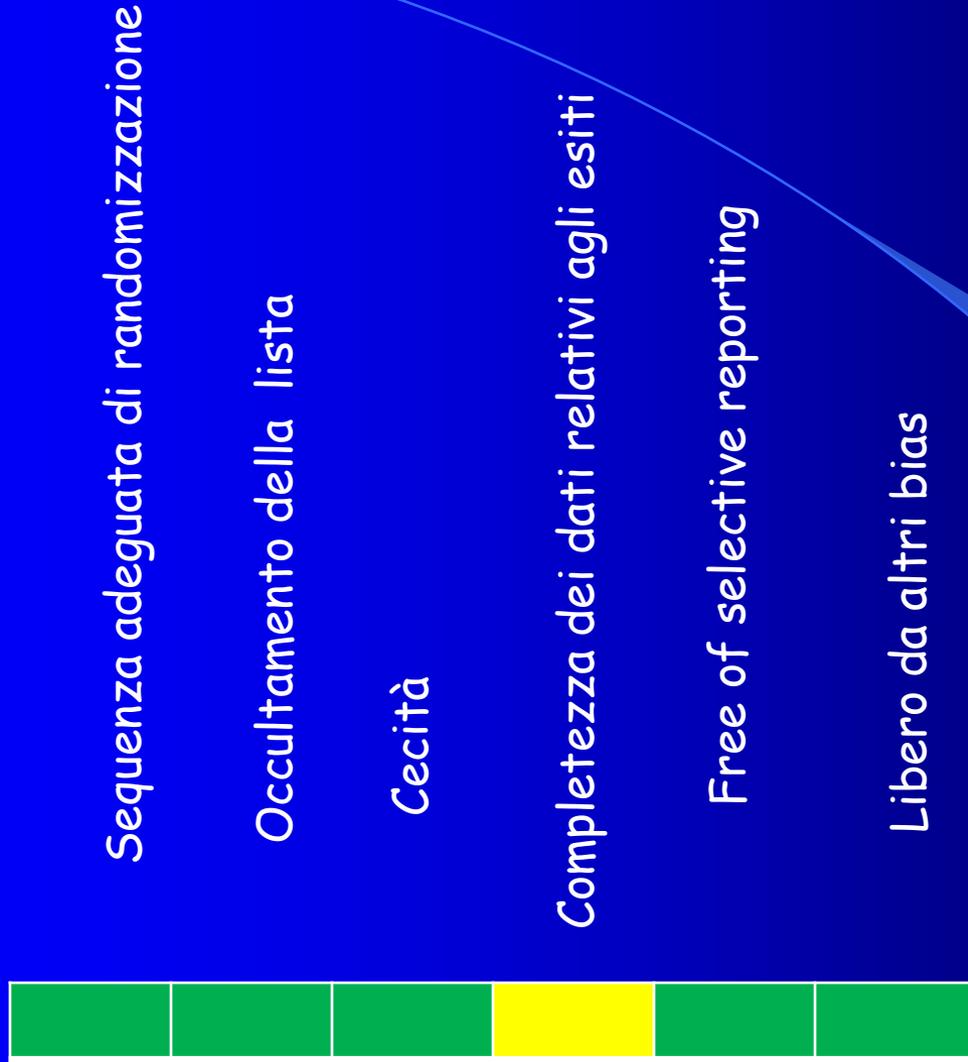
2° giorno

3° giorno



Outcomes a 14 gg	RRR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Necessità di terapia antiasmatica addizionale nei ricoverati	51% (da 11 a 74)	6 (da 3 a 31)
Durata ricovero \geq 3 gg	30% (da 5 a 49)	5 (da 3 a 38)

Valutazione del rischio di bias PRISMA



Moher the PRISMA Statement
PLOS Med luglio 2009

Csonka J Pediatr 2003;143:725-30



Aspetti discutibili

- E' stata arruolata una popolazione mista: includere pazienti con asma (età < 36 mesi) può aver portato a sovrastimare i benefici dei cortisonici orali
- Possibile inclusione di pazienti con bronchiolite





Aspetti discutibili

La maggior parte degli endpoints non era strettamente oggettiva :

- necessità di terapia addizionale: a discrezione del medico di reparto
- decisione di ricoverare: persistenza del wheezing nonostante due dosi di salbutamolo eseguite in PS a distanza di 4 ore



Panickar NEJM 2009;360:329-338

700 bambini età 10 mesi - 5 anni, media 26 mesi



3 ospedali

(25% con storia familiare di asma, 40% d
eczema, 26% con precedente bronchiolite)

giunti in ospedale per volontà del curante
o dei genitori per un attacco di broncospasmo
scatenato da una flogosi virale (**giudizio clinico**) e

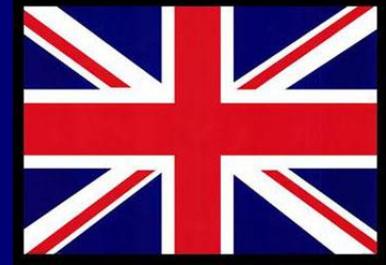


RICOVERATI



Criteri per decidere il ricovero

dopo 10 puff di salbutamolo con Volumatic e maschera permanevano wheezing all'ascoltazione, sat ossigeno $\leq 92\%$, giudizio da parte dell'investigatore che il bambino non poteva rimanere stabile a casa con 4 puff di salbutamolo ogni 4 ore



INTERVENTO

Prednisolone 10 mg se \leq 2 anni
20 mg se $>$ 2 anni



Placebo

X 1 volta al di X 5 giorni

+ salbutamolo ab e se necessario O2

FOLLOW-UP dopo la dimissione 7 giorni



Outcome primario

placebo cortisone differenza

**Durata
ospedalizzazione**

13.9

11

-2.9

IC 95% da (-8.7 a 2.4)

mediana in ore

Panickar NEJM 2009;360:329-338

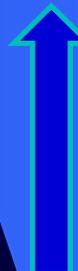
Outcome secondari
durante il ricovero



Placebo vs Cortisone

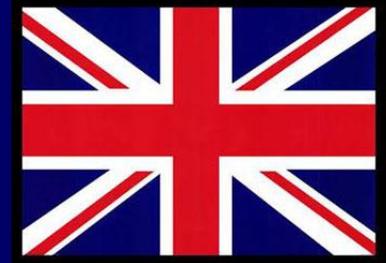
Score dei sintomi PRAM	Differenza con IC 95%
A 4 ore	-0.29 (da -0.65 a 0.06)
A 12 ore	0.20 (da -0.24 a 0.64)
A 24 ore	-0.06 (da -0.57 a 0.51)

12



0

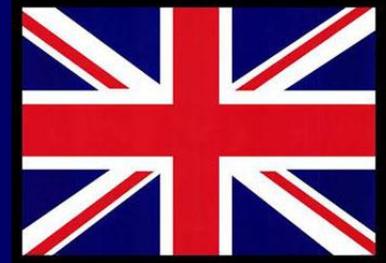
Outcome secondari dopo la dimissione



Placebo vs Cortisone

Score dei sintomi respiratori dopo 7 gg	Differenza con IC 95%
diurni	-0.06 (da -0.18 a 0.07)
notturni	0.14 (da -0.29 a 0.01)

Outcome secondari dopo la dimissione



Placebo

Cortisone

**N somministrazioni
medie di
salbutamolo dopo
7 gg**

10.80±9.50

10.60±8.30

Outcome secondari dopo la dimissione



Placebo

Cortisone

Nuovo ricovero per wheezing entro 1 mese

19/203
6,3%

21/283
7,4%

Reazioni avverse: nessuna importante

Valutazione rischio di bias PRISMA

Sequenza adeguata di randomizzazione

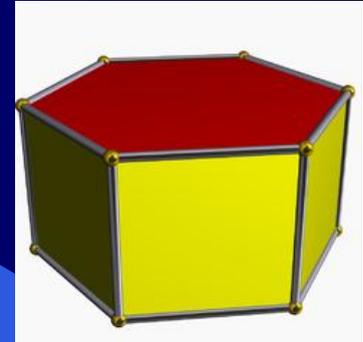
Occultamento della lista

Cecità

Completezza dei dati relativi agli esiti

Free of selective reporting

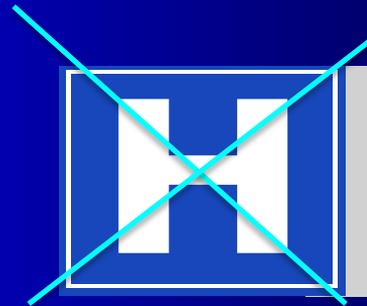
Libero da altri bias



13 pazienti su
700 non sono
stati analizzati

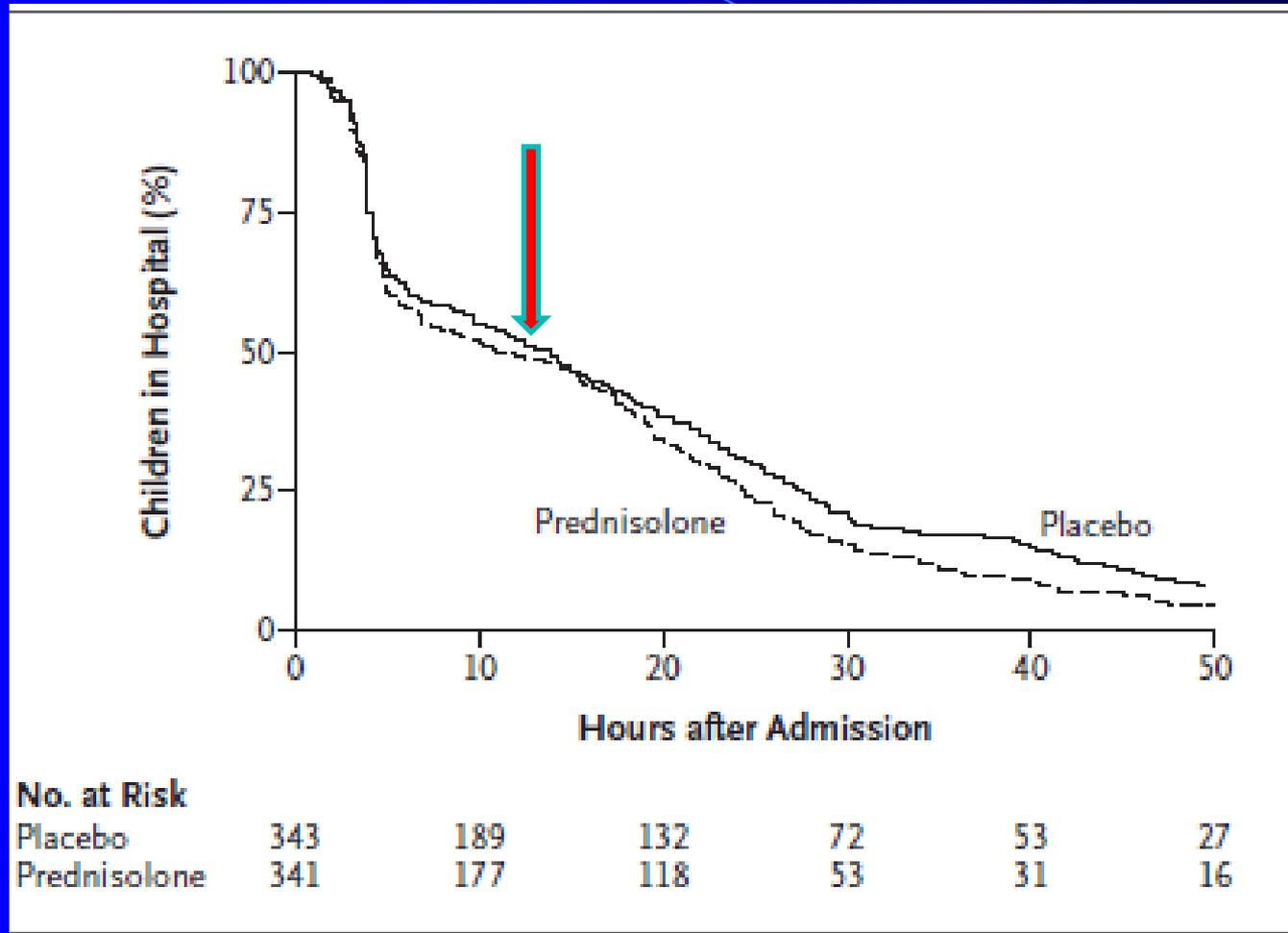
Aspetti discutibili

- Limite inferiore per l'arruolamento : 10 mesi
- Non eseguito esame culturale virale di conferma
- Partecipanti affetti da wheezing lieve- moderato
PRAM 4 su 12



- Su 1180 bambini ritenuti eleggibili 318 non sono stati inclusi per rifiuto dei genitori

% bambini che rimanevano ricoverati



Archives of Disease in Childhood, 1986, **61**, 15–19



Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months

M S C WEBB, R L HENRY, AND A D MILNER

Department of Child Health, Queen's Medical Centre, Nottingham

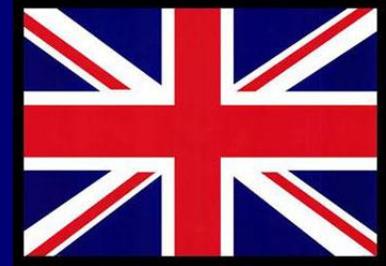
38 bambini di età 3-17 mesi, media 9.8 mesi, con anamnesi + per 2 precedenti episodi di wheezing.

con broncospasmo ≥ 48 ore, associato a tachipnea, disturbi dell'alimentazione e del sonno.

30 pazienti avevano avuto un precedente ricovero

Esclusi coloro che avevano bisogno di immediato ricovero

Webb et al ADC 1986;61:15-19



INTERVENTO

Arruolati in ambulatorio o in ospedale durante un precedente ricovero

Prednisolone 1 mg/kg



Placebo

X 2 volte al di X 5 giorni, doppio cieco

Cross-over (18 pazienti) = cambio se non miglioramento dopo 8 gg o nuovo attacco successivo

Valutazione rischio di bias PRISMA

Sequenza adeguata di randomizzazione

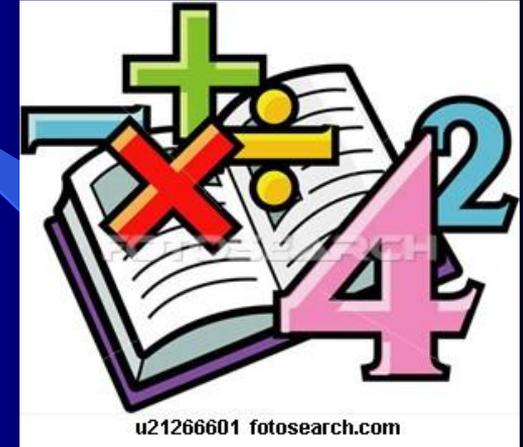
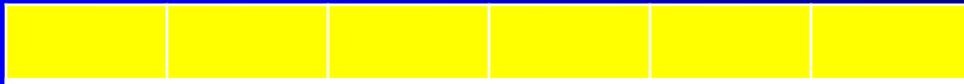
Occultamento della lista

Cecità

Completezza dei dati relativi agli esiti

Free of selective reporting

Libero da altri bias



E il calcolo della numerosità campionaria ?

Moher the PRISMA Statement
PLOS Med luglio 2009



Webb et al ADC 1986;61:15-19



Score mediano sintomi genitori

		Giorno	1	3	7	<i>p</i>
0-18 mesi	Prednisol n 29		9	8	5	NS
n = 38	Placebo n 26		9.5	9	6	NS

0 = nessun sintomo, 1 = pochi, 2 = abbastanza, 3 = molti

Tosse, broncospasmo e difficoltà respiratoria
score max 18

Panickar
Oommen
Webb
Csonka

- nessuno di questi studi ha eseguito esame culturale per virus
- nessuno di questi studi ha incluso forme gravi



Jartti et al PAI 2007;18:326-334

L'efficacia dei cortisonici orali potrebbe variare a seconda dell'etiologia virale ?

Jartti et al PAI 2007



293 bambini di età 3 mesi- 16 anni ricoverati in ospedale su decisione del medico di PS per wheezing acuto

Prednisolone 2 mg/kg/die: 3 vs placebo

X 3 giorni in doppio cieco

+ salbutamolo tramite nebulizzazione



Aspirato naso-faringeo
all'ingresso con indagine
virologica per :

VRS, rinovirus, enterovirus,
adenovirus, influenza A e B,
parainfluenza, coronavirus

Jartti et al PAI 2007



Analisi post-hoc: nel sottogruppo con infezione virale respiratoria confermata, ≥ 3 episodi di wheezing, < 7 anni

56 bambini di età 5 mesi- 6 anni (media 2 anni)

- Enterovirus 36%
 - Rinovirus 34%
 - VRS 17%
 - Adenovirus 12%...
- } Picornavirus

52% erano atopici

Jartti et al PAI 2007



Time until ready for discharge

Prednisolone vs placebo = 12 vs 24 ore $p = 0.0022$
nei bambini con infezione da picornavirus



Recente esposizione a cortisonici sistemici (< 30 giorni): rischi



Studio osservazionale

Patel Arch Pediatr
Adolesc Med 1996

167 casi (varicella invasiva) e 134 controlli (varicella non complicata), età 2 mesi- 18 anni, ricoverati in ospedale con diagnosi di varicella.

Rischio di varicella complicata OR 1,6 (IC 95% da 0.2 a 17)

Cortisonici orali nel wheezing acuto (virale) in età prescolare

Contro

- Oommen et al
- Panickar et al
- Istologia : assenza di eosinofilia cronica basse vie aeree



A favore

- Efficaci nel bambino più grande, asmatico
- Costi bassi
- Csonka et al
- Jartti et al analisi post - hoc
- Effetti collaterali lievi

Cortisonici orali nel wheezing acuto (virale) in età prescolare

Comportamento personale di Daniele Radzik

- conscio che l'aggiunta di cortisonici orali è di dubbia efficacia in questa fascia di età
- visto il rapporto benefici/rischi a mio parere favorevole ai primi prescrivo i cortisonici orali negli episodi acuti moderati-gravi
- **Grado di raccomandazione: debole GRADE**

