

Newsletter pediatrica **La sorveglianza della letteratura per il pediatra**

Newsletter pediatrica 2012; 9(3):11-14

Indice argomenti

Letteratura primaria

Nella malattia di Kawasaki severa l'aggiunta -da subito- di steroide alle Immunoglobuline ev migliora la prognosi (nei bambini Giapponesi!) pag. 11

Un trial controllato verso placebo dimostra l'efficacia del trattamento con amoxicillina clavulanato per due settimane nel trattamento delle tossi catarrali croniche nel bambino pag. 14

Nella malattia di Kawasaki severa l'aggiunta -da subito- di steroide alle Immunoglobuline ev migliora la prognosi (nei bambini Giapponesi!)

Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-1620.

Obiettivo (con tipo studio)

Trial controllato randomizzato volto a valutare l'efficacia dell'aggiunta di steroide (prednisolone) alla terapia tradizionale (Immunoglobuline e Acido Acetilsalicilico) nella prevenzione delle anomalie coronariche nella malattia di Kawasaki severa.

Metodo

Popolazione	Pazienti affetti da malattia di Kawasaki severa (= con elevata probabilità di non rispondere alla prima infusione di Immunoglobuline ev; valutazione effettuata tramite uno score clinico laboratoristico – vedi Box 1) reclutati in 74 ospedali Giapponesi. Sono stati esclusi pazienti con storia pregressa di Malattia di Kawasaki, con diagnosi effettuata dal 9 giorno di febbre in poi, malattia coronarica alla diagnosi, pazienti sfebbrati prima del reclutamento, pazienti pretrattati con steroide nei 30 giorni precedenti l'arruolamento o con Immunoglobuline (Ig) nei precedenti 180 giorni, pazienti con gravi copatologie o con sospette malattie infettive in atto.
Intervento	125 pazienti hanno ricevuto: <ul style="list-style-type: none">▪ <u>Ig ev</u> 2 g/Kg in dose unica▪ <u>Prednisolone</u> 2 mg/Kg somministrato quotidianamente fino a 15 giorni dopo la normalizzazione della PCR▪ Acido Acetilsalicilico 30 mg/Kg/die fino allo sfebbramento e quindi 3-5 mg/Kg/die per minimo 28 giorni dall'inizio della febbre.
Controllo	123 pazienti hanno ricevuto: <ul style="list-style-type: none">▪ Ig ev 2 g/Kg in dose unica▪ Acido Acetilsalicilico (come sopra).
Outcomes/Esiti	<u>Esito primario</u> : incidenza di anomalie coronariche durante il periodo di studio (a questo scopo sono stati effettuati un ECO-CG all'ingresso nello studio e tre ECO-CG di controllo a 1-2 e 4 settimane dall'arruolamento). <u>Esiti secondari</u> sono stati: l'incidenza di anomalie coronariche oltre 4 settimane dall'arruolamento, z score delle arterie coronariche, necessità di ulteriori terapie di salvataggio, durata della febbre dopo l'arruolamento, livelli di PCR a 1 e 2 settimane dall'arruolamento, effetti collaterali gravi.
Tempo	29 Settembre 2008 – 2 Dicembre 2010 (26 mesi). Follow up per singolo caso: 4 settimane.

Risultati principali

L'incidenza di anomalie coronariche è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con steroide in aggiunta alle Ig rispetto al gruppo di controllo (4 pazienti-3% versus 28 pazienti-23%; Risk Difference 0.20, IC 95% 0,12-0,28, $p < 0.0001$), con un number needed to treat pari a 5; l'analisi è stata fatta per intention to treat.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, nel gruppo trattato anche con steroide si è osservata una più rapida defervescenza, una minor necessità di terapie aggiuntive di salvataggio (NNT pari a 4) e -qualora utilizzate- una minor quantità di terapie aggiuntive.

Gravi effetti collaterali si sono verificati in entrambi i gruppi senza sostanziali differenze (3 pazienti su 121- 2% nel braccio trattato con steroide+Ig e 2 pazienti su 121 -2% nei trattati con sole Ig): nei trattati con steroide 2 hanno sviluppato ipercolesterolemia e uno neutropenia, nei controlli uno ha sviluppato ipercolesterolemia e uno un trombo non occlusivo a livello dell'arteria coronaria sinistra. Tutti questi effetti collaterali hanno avuto risoluzione spontanea.

Conclusioni

L'aggiunta di prednisolone al trattamento standard con Ig riduce il rischio di malattia coronarica in pazienti con malattia di Kawasaki severa in Giappone.

Altri studi sull'argomento

In passato l'utilizzo dello steroide nella malattia di Kawasaki è stato formalmente controindicato perché si riteneva aumentasse il rischio di sviluppo di aneurismi.

Una metanalisi del 2005 (Wooditch AC) su 8 studi (862 bambini) ha per prima evidenziato l'efficacia di regimi terapeutici contenenti steroide in aggiunta ad aspirina \pm immunoglobuline nel ridurre l'incidenza di aneurismi delle arterie coronarie. Sono quindi seguiti due studi clinici che hanno portato a evidenze contrastanti.

Un primo studio Giapponese (Inoue Y 2006) ha evidenziato l'efficacia dello steroide in aggiunta alle Immunoglobuline nel ridurre l'incidenza di anomalie coronariche entro un mese dall'esordio di malattia (2% vs 11% di chi ha ricevuto solo Ig), senza effetti collaterali nel gruppo trattato con steroide.

Un più recente studio statunitense (Newburger JW 2007) ha invece evidenziato risultati opposti, ovvero l'assenza di efficacia dell'aggiunta di steroide alle Immunoglobuline. Gli autori dello studio qui commentato sottolineano però alcune importanti differenze che potrebbero essere responsabili di tali risultati contrastanti: nello studio statunitense la terapia è stata mediamente somministrata due giorni più tardi rispetto allo studio attuale, la terapia con steroide è stata somministrata in dose unica e non quotidianamente per 3 settimane (pur essendo analoga la dose cumulativa), i pazienti arruolati non sono stati stratificati alla diagnosi sulla base del rischio. Infine è possibile che vi siano differenze genetiche alla base di tali differenze di risultato.

Referenze

Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurism formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics* 2005, 116:989-95

Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicentric prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149:336-41.

Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.

Che cosa aggiunge questo studio

La novità proposta nel presente studio è una strategia di trattamento della malattia di Kawasaki basata sulla stratificazione del rischio alla diagnosi e sul trattamento con steroide in aggiunta alle Immunoglobuline dei soli pazienti ad alto rischio di sviluppare anomalie coronariche (senza attendere l'eventuale mancata efficacia delle Ig); tale approccio è risultato efficace nella riduzione dell'incidenza di anomalie coronariche nella popolazione studiata.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio:

La randomizzazione è stata condotta in modo appropriato, con corretto nascondimento della sequenza; pazienti e medici non erano ciechi al trattamento assegnato ma i cardiologi preposti alla valutazione ecocardiografica erano ciechi nei confronti dell'identità del paziente e del gruppo di trattamento assegnato (valutazione degli esiti in cieco).

I criteri di esclusione dei pazienti dall'arruolamento sono chiaramente definiti per entrambi i gruppi; non vi sono persi al follow-up.

Esiti: L'esito primario è clinicamente rilevante e ben definito.

Trasferibilità

Popolazione studiata: Nello studio analizzato la popolazione è costituita esclusivamente da bambini Giapponesi, sono pertanto necessari studi ulteriori che confermino il risultato in pazienti di altre etnie. Inoltre il sistema di punteggio che ha permesso la stratificazione del rischio all'ingresso dello studio è stato validato in una popolazione Giapponese e quando adottato su una coorte nord-americana ha mostrato avere bassa sensibilità, a fronte di una specificità adeguata.

Tipo di intervento: potenzialmente replicabile nella nostra realtà ospedaliera, eventualmente previo adattamento dello score di gravità di malattia.

Conflitto d'interesse: gli autori hanno esplicitamente dichiarato la non sussistenza di conflitto di interessi.

Box 1. Score clinico laboratoristico per definire i pazienti con Malattia di Kawasaki severa

Vengono assegnati 2 punti per ciascuna delle seguenti caratteristiche:

- Meno di quattro giorni di storia di febbre alla diagnosi
- Na sierico ≤ 133 mmol/L
- AST ≥ 100 U/L
- Percentuale di neutrofili alla formula leucocitaria $\geq 80\%$

Viene assegnato 1 punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche:

- Piastrine $\leq 30.000/\text{mm}^3$
- PCR ≥ 100 mg/L
- Età ≤ 12 mesi

Lo score è considerato positivo se il punteggio è ≥ 5 . In caso di esami di laboratorio ripetuti più volte, considerare il valore peggiore ai fini dello score.

Un trial controllato verso placebo dimostra l'efficacia del trattamento con amoxicillina clavulanato per due settimane nel trattamento delle tosse catarrali croniche nel bambino.

Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012;67:689-693.

Obiettivo

Trial controllato randomizzato in doppio cieco per valutare l'efficacia di un trattamento con amoxicillina-clavulanato per due settimane nella risoluzione della tosse catarrale persistente (>3 settimane) nel bambino.

Metodo

Popolazione	50 bambini australiani di età compresa tra 6 mesi e 18 anni (età media 1.9 anni; IQR 0.9-5.1) inviati da un medico presso un ambulatorio pneumologico di 3° livello per tosse catarrale da oltre 3 settimane. Sono stati esclusi i bambini ex prematuri, con ritardo del neurosviluppo, con patologie croniche, emottisi, sospette bronchiectasie, fibrosi cistica, con anomalie renali, cardiache, con malattie acute febbrili, polmonite, che avevano assunto antibiotici nei 15 gg. precedenti, o allergici alla penicillina.
Intervento	25 bambini trattati per 14 gg. con amoxicillina-clavulanato sospensione orale (400mg/5 ml), alla dose di 22.5 mg/kg/dose, per due volte al dì.
Controllo	25 bambini trattati con placebo appositamente preparato, identico per aspetto e confezione, con le stesse dosi e durata.
Outcomes/Esiti	Outcome primario: Riduzione maggiore del 75% del punteggio della tosse alla fine dello studio rispetto allo score iniziale, oppure scomparsa della tosse per almeno 3 gg. nel corso dello studio. Outcome secondario: variazione assoluta del punteggio della tosse e cambiamento del punteggio ricavato da un diario della tosse validato (VCD). La valutazione veniva effettuata mediante l'analisi di un diario della tosse compilato dai genitori e rilevato mediante telefonata al giorno 7 e al giorno 14. Prima di iniziare il trattamento è stata effettuata una broncoscopia con lavaggio alveolare (BAL) in 19/25 bambini del gruppo intervento e in 18/25 del gruppo placebo. Sul BAL sono stati eseguiti: esame microbiologico, citologico e ricerca dei marker infiammatori.
Tempo	reclutamento da Gennaio 2004 a Dicembre 2006. La durata complessiva dello studio è stata di 28 gg.

Risultati principali

La riduzione della tosse è stata significativamente maggiore nel gruppo di intervento: risoluzione della tosse in 12 su 25 bambini (48%) rispetto a 4 su 25 bambini (16%) nel gruppo di controllo ($p=0.015$). I tre bambini persi al follow-up sono stati inseriti nel conteggio dei risultati come fallimento. I risultati delle broncoscopie hanno confermato una diagnosi di bronchite batterica protratta (PBB) nella maggior parte dei bambini, senza differenze significative nei due gruppi per la conta cellulare, la percentuale di neutrofili o la crescita batterica. I germi identificati erano tipici patogeni respiratori, tra cui *Haemophilus influenzae* (14, 38%), *Streptococcus pneumoniae* (9, 24%) e *Moraxella catarrhalis* (7, 19%).

Conclusioni degli autori

Lo studio dimostra che la somministrazione per 2 settimane di amoxicillina-clavulanato per bocca porta a risoluzione della tosse catarrale cronica in un numero significativo di bambini, con un NNT di 4 per un beneficio a 2 settimane. Quindi questo RCT supporta le attuali linee guida internazionali che raccomandano il trattamento antibiotico nella tosse catarrale cronica.

Altri studi sull'argomento

Il problema è stato valutato da una revisione Cochrane basata su due soli RTC con un totale di 140 partecipanti di età inferiore a sette anni. In entrambi gli studi analizzati il trattamento con antibiotici aveva ridotto la percentuale di bambini non curati al follow-up (OR cumulativo pari a 0.13, IC 95% da 0.06 a 0.32). Da ottobre 2010, data di aggiornamento di questa revisione, non sono stati pubblicati altri trial clinici.

[Referenze](#)

Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004822.

Che cosa aggiunge questo studio

Si tratta del primo RCT in doppio cieco che valuta l'uso di antibiotico in bambini con tosse catarrale da più di tre settimane con una misurazione validata della tosse, suggerendone la possibile utilità e confermando quanto indicato da precedenti studi inclusi nella revisione Cochrane citata.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è di buona qualità metodologica: randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità sono state gestite in maniera appropriata; l'analisi è stata correttamente effettuata per intention to treat. Il criterio clinico di inclusione non sembra adeguato, essendo il limite temporale per definire cronica la tosse fissato a 3 settimane, contro le 4 normalmente previste.

Esiti: rilevanti per l'importanza della patologia; lo score della tosse utilizzato era validato.

Trasferibilità

Popolazione studiata: difficile definire se la popolazione arruolata è simile a quella che affrisce ai nostri ambulatori: lo studio è stato infatti condotto in un ambulatorio pneumologico di 3° livello, non vengono riportate informazioni su obiettività clinica né su stagionalità, frequenza di comunità, fumo di sigaretta o esposizione ad altri inquinanti, caratteristiche socio-demografiche dei bambini in studio.

Tipo di intervento: eseguibile anche in un setting di cure primarie. Il dosaggio di Amoxicillina clavulanato utilizzato nello studio (50 mg/kg/die) non è quello raccomandato per una possibile bronchite batterica, come pure il tempo di somministrazione di 15 gg. Le ragioni di queste scelte non vengono spiegate.

In conclusione: lo studio, pur ben condotto, mostra alcuni limiti che non lo rendono perfettamente trasferibile alla nostra pratica clinica. Gli autori suggeriscono che i dati relativi alla broncoscopia confermano una diagnosi di bronchite batterica protratta ma non escludono chiaramente e obiettivamente altre possibili cause di tosse cronica (rinosinusite, ecc); inoltre nel lavoro non vengono riportati dettagli sull'esame obiettivo dei bambini inclusi e la definizione di tosse catarrale cronica usata (da più di 3 settimane) non coincide con quella classica (più di 4 settimane). Lo score utilizzato è un punto di debolezza dello studio, perché solo diurno e non notturno, non compilato dai bambini, e non c'è una registrazione computerizzata della tosse. Non vengono tenute in considerazione stagionalità, frequenza di comunità, fumo di sigaretta o altri inquinanti, e caratteristiche socio-demografiche dei bambini in studio. Differenze in questa variabili potrebbero rendere meno frequente diagnosi di bronchite batterica protratta nei bambini con tosse persistente che affriscono ai nostri ambulatori pediatrici.