

Virus Respiratorio Sinciziale e wheezing nei lattanti pretermine sani: prevenire con Palivizumab si può?

Un RCT in doppio cieco

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM et al.

Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants

NEJM 2013;368(19): 1791-1799

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial controllato randomizzato in doppio cieco per valutare l'efficacia della somministrazione dell'anticorpo monoclonale Palivizumab nel periodo epidemico del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nel ridurre il numero dei giorni con wheezing nel primo anno di vita nei bambini sani nati pretermine.

Popolazione

Bambini nati pretermine, di età gestazionale da 33 a 35 settimane, arruolati nei reparti pediatrici di una università e da 15 ospedali regionali dei Paesi Bassi.

Criteri di inclusione: buona salute ed età inferiore o uguale a sei mesi al momento dell'inizio della stagione del RSV.

Criteri di esclusione: malattie cardiache congenite, displasia broncopulmonare, sindrome di Down, o altra malattia congenita grave, necessità di ventilazione meccanica o surfactante alla nascita, progresso wheezing diagnosticato da un medico. Dei 1.550 bambini screenati, 429 sono stati randomizzati.

Intervento

Palivizumab alla dose di 15 mg/Kg durante la stagione invernale (una volta al mese per una media di 4 iniezioni). Il farmaco era stato fornito dalla Abbott e doveva essere preparato da una infermiera circa 3 ore prima della somministrazione. I genitori sono stati addestrati per registrare i sintomi delle vie aeree, le visite mediche, e l'uso di farmaci per le vie aeree fino all'età di 1 anno del bambino; inoltre sono stati istruiti ad eseguire il tamponamento nasofaringeo in caso di insorgenza di sintomi respiratori con coinvolgimento delle alte o delle basse vie respiratorie, della durata di più di 1 giorno.

Controllo

Placebo ricostituito come la soluzione di Palivizumab.

Outcome/Esiti

Esito primario: il numero di giorni con wheezing riferiti dai genitori durante il primo anno di vita del neonato (per episodio di wheezing si intendeva un episodio di sintomi delle vie respiratorie con wheezing per più di 1 giorno).

Esiti secondari:

- il numero di giorni di utilizzo del broncodilatatore;
- il numero di infezioni da RSV (confermata mediante un tam-

pone nasofaringeo positivo per RSV RNA) con o senza visita del medico di medicina generale o ospedaliero;

- il numero di ricoveri per infezione da RSV dimostrato laboristicamente;
- il numero di episodi di wheezing (l'intervallo tra due episodi è stato definito come un periodo di almeno 7 giorni senza sintomi respiratori);
- la prevalenza di wheezing ricorrente (per wheezing ricorrente si intendeva tre o più episodi di respiro sibilante durante il primo anno di vita).

Tempo

L'arruolamento è stato effettuato tra aprile 2008 e dicembre 2010. Il follow-up è durato fino all'anno di vita, con una media di 10 mesi.

Risultati principali

Sono stati randomizzati 429 bambini, 214 nel gruppo con farmaco e 215 nel gruppo placebo.

Outcome primario: il numero di giorni con wheezing segnalati dai genitori è stato più basso nel gruppo con farmaco che nel gruppo placebo (riduzione relativa del 61% IC 95% 56, 65) e del numero totale di giorni con wheezing durante il primo anno di vita [930 di 53.075 giorni nel gruppo con farmaco (1.8%) vs 2.309 di 51.726 giorni (4.5%)] nel gruppo placebo, indipendentemente dal numero di iniezioni di Palivizumab o placebo eseguite. L'effetto di prevenzione del farmaco sul numero di giorni con wheezing è proseguito anche durante il periodo post-profilassi (ossia a partire da 2 mesi dopo l'ultima iniezione), con una riduzione relativa del 73% (IC 95% 66, 80). Allo stesso modo, c'è stata una diminuzione del numero di giorni con wheezing al di fuori della stagione del RSV nel gruppo con farmaco.

Outcome secondari:

- numero di giorni di utilizzo del broncodilatatore: la percentuale di bambini che hanno utilizzato broncodilatatori è stata più bassa nel gruppo farmaco rispetto al gruppo placebo (13% vs 23%, $p < 0.001$);
- numero di infezioni da RSV: 10 (4.7%) nel gruppo con farmaco e 30 (14%) nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo del 67% (IC 95% 27, 107, $p = 0.001$);
- numero di ricoveri per infezione da RSV: i bambini trattati con palivizumab hanno avuto una minore incidenza sia di visite sia di ricoveri correlati a VRS rispetto a quelli trattati con placebo (rispettivamente 0.9% e 5.1%, $p = 0.01$; RRR=82). Inoltre i bambini che sono stati trattati con palivizumab hanno presentato

una minore incidenza di visite mediche da infezione di VRS, non ospedalizzate;

- numero di episodi di wheezing: 137 nel gruppo con farmaco e 266 nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo del 48% (IC 95% 32, 62; $p=0.001$);

- prevalenza di wheezing ricorrente: la percentuale di bambini con wheezing ricorrente è stata più bassa nel gruppo con farmaco rispetto al gruppo placebo (11.2% vs 20.9%, $p=0.005$).

E' stata effettuata un'analisi nel sottogruppo dei bambini con una storia familiare di atopica o di asma: il numero totale di giorni di wheezing non è stato significativamente differente ($p=0.89$) nei bambini senza una storia familiare di atopica (riduzione del 72%, IC 95% 65, 79), rispetto a quelli con una storia familiare di atopica (riduzione del 54%; IC 95% 47, 60).

Conclusioni

Il trattamento con anticorpo monoclonale per la prevenzione delle infezioni da RSV nei neonati lievemente prematuri sani riduce notevolmente il numero di giorni con wheezing riportati dai genitori durante il primo anno di vita, anche dopo la fine della terapia e al di fuori della stagione del RSV. La prevenzione delle infezioni da RSV è stata associata ad una ridotta incidenza di wheezing nel primo anno di vita, indipendentemente dal fatto che ci fosse una storia familiare di atopica.

Che cosa aggiunge questo studio?

Questo è il primo studio clinico randomizzato in cieco con placebo sull'effetto della profilassi con palivizumab nella prevenzione dello wheezing in bambini sani nati lievemente prematuri. L'infezione da RSV è un'importante causa di wheezing ricorrente durante il primo anno di vita in questi bambini.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica basata su 7 studi sponsorizzati con 11.096 partecipanti suggerisce un effetto benefico dell'uso preventivo di palivizumab nei bambini a più alto rischio di grave infezione da RSV, rispetto al placebo: minor numero e durata dei ricoveri ospedalieri, minor numero di giorni di O2 terapia [1]. Uno studio prospettico, multicentrico, caso-controllo su 444 neonati pretermine ha dimostrato una differenza significativa nella percentuale di wheezing ricorrente diagnosticato da un medico (6.4 % contro 18.9%) che si manteneva anche nei primi tre anni di vita [2]. Infine altri tre studi sponsorizzati hanno valutato la possibilità di evitare il wheezing ricorrente nell'infezione da RSV del tratto respiratorio inferiore nei primi anni di vita con l'uso profilattico del palivizumab, evidenziando una riduzione statisticamente significativa ma clinicamente minima di episodi di wheezing tra i destinatari di profilassi con palivizumab: 2.7 giorni in meno di wheezing riferito dai genitori e di gravità sconosciuta per 100 giorni/paziente come indicato da un trial olandese [3].

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di un RCT formalmente di buona qualità (scala di Jadad 5, studio randomizzato con lista di randomizzazione generata in maniera adeguata e studio in doppio cieco). I neonati eleggibili sono stati randomizzati in rapporto

1:1 e i due gruppi sono risultati ben bilanciati, tranne per il rapporto maschi-femmine. Lo studio è in doppio cieco, anche se il personale infermieristico addetto alla somministrazione del farmaco era a conoscenza del gruppo di assegnazione. Il numero complessivo dei dati mancanti era inferiore al 10%; in realtà 11% di schede non compilate nel gruppo intervento e 12% in quello placebo possono indicare un attrition bias (**Glossario**). L'analisi dei dati è stata effettuata per intention to treat, eccetto nell'esito sui tamponi faringei. Sono stati descritti i persi al follow-up. L'obiettivo predefinito era di arruolare 226 neonati per gruppo di studio per avere una potenza di almeno 90% per individuare una differenza clinicamente rilevante dei giorni di wheezing con l'uso di un alfa level di 0.05 (**Glossario**): sono stati arruolati 214 e 215 neonati, quindi lievemente di meno del target prefissato. Non è stato descritto il motivo per cui sono stati esclusi 63 bambini prima della randomizzazione. I risultati avevano degli intervalli di confidenza (**Glossario**) molto ampi, che potrebbero indicare una numerosità del campione scarsa e una ridotta consistenza e riproducibilità dei risultati.

Esiti: tenendo conto dell'alto costo del farmaco il "rapporto costo/efficacia" appare dubbio. Escludendo il wheezing, in totale non sembrano esserci meno disturbi respiratori nel braccio farmaco rispetto al placebo (1.109 versus 1.144). La metodologia adottata inoltre, basandosi sui dati riportati dai genitori è debole e non permette di valutare la gravità degli eventi (solo indirettamente si può grossolanamente desumere dai ricoveri e dall'uso dei farmaci). Inoltre non si capisce perché l'esito primario sia stato presentato come differenza percentuale e relativa dei tassi, e non come la differenza media dei giorni di wheezing, forse meglio comprensibile per valutare "il risparmio di patologia" medio per bambino.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di avere ideato e condotto lo studio senza il coinvolgimento diretto da parte dello sponsor dello studio (l'azienda Abbott, che vende Palivizumab), eccetto che il sostegno finanziario e la donazione del Palivizumab.

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione analoga a quella afferente ad un presidio ospedaliero italiano.

Tipo di intervento: intervento non riproducibile presso i nostri ospedali, per impossibilità ad utilizzare il palivizumab in pazienti pretermine sani tra 33-35 settimane.

1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD006602

2. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, et al. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Subsequent Recurrent Wheezing in Preterm Infants. *Pediatrics* 2013;132(5): 811-818

3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):e620-38

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ravenna:

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.

Glossario

Attrition bias: bias dovuto a differenze sistematiche nella proporzione dei soggetti persi di vista o comunque esclusi dal trattamento.

Alfa o livello di significatività: soglia di probabilità stabilita a priori (convenzionalmente si sceglie il 5 o l'1%), al di sotto della quale si prende la decisione di rifiutare l'ipotesi nulla. Rappresenta il rischio di ricadere nell'errore di primo tipo, di assumere cioè come frutto di un trattamento una differenza che in realtà è frutto solo del caso. Il complemento a uno di alfa, $1-\alpha$, si chiama livello di protezione dall'errore di primo tipo. L'errore di primo tipo consiste nel rifiutare l'ipotesi nulla, quando essa è vera. In pratica tale errore comporta l'attribuzione di un effetto inesistente a un trattamento.

Intervallo di confidenza (IC): intervallo di valori, calcolato dai dati del campione, che con una certa probabilità (pari al livello di confidenza, per esempio 95, 99%) permette di essere nel giusto affermando che il vero valore del parametro studiato è compreso all'interno dell'intervallo stesso.

Da: *Le prove di efficacia in pediatria*. Di Buzzetti R. e Mastroiacovo P. Milano 2000