



## Ciclesonide per il trattamento dell'asma del bambino

Data 23 agosto 2007  
Categoria pediatria

La somministrazione di ciclesonide una volta al giorno è statisticamente efficace rispetto al placebo e ben tollerata nell'asma del bambino.

Un RCT studia l'efficacia di un nuovo steroide inalatorio nell'asma.

**Obiettivo:** Paragonare rispetto a placebo l'efficacia e la sicurezza di una singola dose giornaliera di ciclesonide per via inalatoria a diversi dosaggi in bambini con asma persistente medio grave.

**Setting:** Lo studio è stato realizzato in 131 centri di Stati Uniti, Messico e Polonia.

**Disegno:** Si tratta di 2 diversi RCT a gruppi paralleli, predisegnati per essere accorpati in un secondo momento. Non vengono riportate informazioni su come siano stati randomizzati i pazienti né su come siano stati garantiti il nascondimento della sequenza generata e la cecità. La qualità dello studio non è quindi elevata. È stata comunque realizzata l'analisi per intention to treat.

**Pazienti/Patologia:** Sono stati reclutati pazienti di età compresa tra 4 e 11 anni con asma persistente diagnosticata da più di sei mesi. Per poter essere inclusi nello studio al momento della randomizzazione i bambini dovevano avere una percentuale predetta del FEV1 compresa tra >40 e <90%. Sono stati esclusi i pazienti con storia di episodi di asma pericolosi per la vita, quelli con due o più ospedalizzazioni per asma nell'anno precedente, quelli che avevano ricevuto steroidi iniettabili nei 30 giorni successivi al primo contatto e quelli con livelli di cortisolo urinario <10 mcgr/dl. Per maggiori dettagli sui criteri di inclusione ed esclusione si vedano i materiali e metodi dello studio.

**Intervento:** Il trattamento in studio era l'assunzione di Ciclesonide in unica somministrazione giornaliera a diversi dosaggi (40, 80, 160 microgrammi) per via inalatoria senza l'uso di distanziatori. Lo studio prevedeva quindi quattro braccia (tre di trattamento a diverso dosaggio e una di placebo).

**Outcomes misurati:** L'outcome primario era la modificazione della percentuale predetta del FEV1 tra il valore basale (tempo 0) e quello alla fine del follow up (dopo 12 settimane). Outcomes secondari erano le modificazioni del picco di flusso espiratorio (PEF), di uno score clinico dei sintomi asmatici, dell'uso giornaliero di beta2stimolanti. È stata inoltre valutata la funzione dell'asse ipotalamo surrenale.

**Followup:** I bambini venivano valutati al momento dell'arruolamento e poi alla randomizzazione (tempo zero) e dopo una, due, quattro, otto, dodici settimane (fine del follow up).

**Principali risultati:** Sono stati randomizzati 1031 pazienti di cui 156 (16%) hanno interrotto prematuramente lo studio. 13 casi (1%) sono stati esclusi perché non hanno assunto il farmaco o perché mancanti dei dati di follow up. Sono stati quindi sottoposti all'analisi per intention to treat 1018 pazienti. Le caratteristiche di base erano comparabili nei quattro gruppi. La modificazione della percentuale predetta del FEV1 tra il tempo zero e le 12 settimane è stata di: 10,69 nel gruppo placebo; 11,97 nel gruppo ciclesonide 40 mcg; 13,58 in quello ciclesonide 80 mcg ( $p < 0,05$  vs placebo); 14,17 in quello ciclesonide 160 mcg ( $p < 0,01$  vs placebo). Viene inoltre riportato sempre tra il tempo zero e le 12 settimane un miglioramento significativo nello score dei sintomi di asma: circa -0,3 nel gruppo placebo vs -0,8 nel gruppo ciclesonide di miglior risposta (80 mcg). Si è registrata anche una riduzione nell'uso di albuterolo giornaliero: -0,1 puffs/die nel gruppo placebo vs -0,7 puffs/die nel gruppo ciclesonide di miglior risposta (80 mcg). Non sono stati segnalati effetti collaterali importanti né segni di soppressione dell'asse ipotalamo-serrenalico.

**Conclusioni degli autori:** Gli autori concludono che la somministrazione di ciclesonide una volta al giorno è efficace e ben tollerata.

**Fonte:** J Pediatr. 2006 Mar;148(3):377-83

### Commento

L'asma è la più frequente malattia cronica nella quale ci imbattiamo e come per tutte le malattie croniche esiste un problema di compliance al trattamento. Un farmaco in mono-somministrazione sembra quindi potenzialmente interessante. Tuttavia lo studio presenta una serie di gravi problemi:

1. nei materiali e metodi non viene riportata alcuna informazione su come sono state realizzate randomizzazione e cecità. Trattandosi di uno studio multicentrico (130 sedi coinvolte in diversi paesi) era ancor più importante capire come era stata gestita la non semplice randomizzazione dei pazienti e soprattutto garantito il nascondimento della sequenza generata. Non viene spiegato perché siano stati realizzati 2 studi separati di 500 persone che sono stati successivamente accorpati. Anche perché, secondo quanto riportato dagli autori nei metodi, un campione di 500 pazienti era stato ritenuto adeguato.

2. era opportuno che la ciclesonide venisse confrontata con il gold standard degli antinfiammatori inalatori steroidei e non contro placebo. Tanto più che in passato tale confronto era già stato realizzato (ciclesonide verso fluticasone entrambi in 2 somministrazioni giornaliere), come riportato dagli autori in discussione (Allergy 2004;113:S921). Questo lavoro, che è stato recentemente pubblicato su Pediatric Pulmonology non mette in evidenza differenze tra i due farmaci nella valutazione dei parametri respiratori considerati. Quello della sperimentazione di nuovi farmaci contro placebo e non contro il miglior farmaco disponibile è un problema di sempre più frequente riscontro in letteratura.

3. alcune delle differenze tra ciclesonide e placebo evidenziate dagli autori, pur risultando significative dal punto di vista statistico, ci sembrano prive di rilevanza clinica. Si vedano i valori della percentuale predetta del FEV1 (outcome principale dello studio): a 12 settimane e rispetto al tempo zero la differenza tra il gruppo in ciclesonide con miglior



risultato e il placebo è di 3,5%. Il paziente percepisce questa differenza?

4. non viene affrontato dagli autori il problema dei costi, che resta comunque un aspetto importante nel confronto di nuovi trattamenti con quelli convenzionali di dimostrata efficacia.

5. gli autori sono in dichiarato conflitto di interesse in quanto direttamente o indirettamente alle dipendenze della ditta produttrice del farmaco.

In conclusione, ci sembra che lo studio non sia conclusivo rispetto all'efficacia del farmaco. Al momento comunque la ciclesonide non è stata ancora commercializzata in Italia.

Contenuto gentilmente concesso da: [Associazione Culturale Pediatri](http://www.acp.it/) (ACP) - [Centro per la Salute del Bambino/ONLUS](http://www.csbonlus.org) CSB - Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, [IRCCS Burlo Garofolo](http://www.burlo.trieste.it/?menuID=15/menuTYPE=SECONDARIO), Trieste; tratto da: Newsletter pediatrica. Bollettino bimestrale- Aprile-Maggio 2006 -Gennaio 2006, Volume 4, pag. 51-52.

## Referenze

1) Pedersen S, Garcia MG, Manjra A, Vermeulen J, Theron I, Engelstaetter R. Ciclesonide is as effective as fluticasone propionate in the treatment of children with persistent asthma. Allergy 2004;113:S921.

2) Pedersen S, Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. Pediatr Pulmonol. 2006

3) Miceli Sopo S. Ti piace vincere facile? Ovvero, del placebo non ne posso più. Impariamo a pretendere un confronto adeguato. Medico e bambino 2006; 6:372-376.

4) Marchetti F. Il placebo, la condizione degli studi e l'indipendenza della ricerca. Medico e bambino 2006; 6:347-348.