

Idrocortisone per prevenire la Displasia Broncopolmonare - Non un proiettile d'argento

Marina Attanasi

Centro di Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica – Università degli Studi “G. D’Annunzio”, Chieti

E-mail: marina.attanasi@unich.it

INTRODUZIONE

La broncodisplasia polmonare (BDP) è la complicanza più frequente della prematurità e colpisce fino al 75% dei bambini nati prima delle 28 settimane di gestazione nel mondo (Siffel C., *et al.* J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021;34: 1721-1731). La diagnosi si basa su una prolungata necessità di supplementazione di ossigeno e a volte di supporto ventilatorio. La BDP è stata descritta inizialmente nei bambini nati moderatamente pretermine e caratterizzati da alterazioni polmonari fibrotiche conseguenti all'erogazione di elevati livelli di ossigeno e pressione nelle vie aeree. Al giorno d'oggi, si verifica più comunemente nei nati estremi pretermine che presentano un arresto dello sviluppo polmonare (con ipoplasia alveolare e alterazioni della vascolarizzazione polmonare) e infiammazione a carico delle vie aeree. Numerosi studi hanno valutato gli interventi per prevenire o migliorare gli outcome clinico-funzionali nella BDP. Molti studi hanno indagato l'efficacia dei glucocorticoidi dato che essi possono inibire i segnali proinfiammatori e promuovere i segnali antinfiammatori. Una meta-analisi di 32 studi randomizzati e controllati ha mostrato che i glucocorticoidi somministrati nei primi 6 giorni riducevano l'incidenza di BDP, ma non di morte, pur essendo associati a un'aumentata incidenza di paralisi cerebrali (Doyle LW., *et al.* Cochrane Database Syst. Rev. 2021;10: CD001146.). Un altro approccio è stato quello di utilizzare la terapia corticosteroidica inalatoria. In uno studio randomizzato e controllato, 863 neonati con età gestazionale inferiore a 28 settimane sono stati randomizzati per ricevere budesonide per via inalatoria o placebo fino a quando non avevano più necessità di ossigenoterapia e supporto a pressione positiva o avevano raggiunto le 32 settimane di età postmestruale. L'incidenza di BDP era più bassa nel gruppo trattato con budesonide, che tuttavia mostrava una tendenza verso una mortalità più elevata (Bassler D., *et al.* N. Engl. J. Med. 2015;373: 1497-1506). Al follow-up, l'incidenza di disabilità dello sviluppo neurologico a 2 anni non differiva significativamente tra i due gruppi, ma la mortalità era significativamente più alta tra i bambini che avevano ricevuto budesonide (Bassler D., *et al.* N. Engl. J. Med. 2018;378: 148-157). L'idrocortisone ha potenziali vantaggi rispetto al desametasone, perché nei modelli animali non ha mostrato effetti apoptotici sull'ippocampo o effetti di limitazione della crescita sul cervello; infatti una meta-analisi di 4 studi randomizzati e controllati ha dimostrato che la profilassi con idrocortisone a basso dosaggio (da 1 a 2 mg/Kg al giorno), indicato nella prima settimana di vita postnatale per una precoce insufficienza surrenalica, diminuiva l'incidenza di morte e BDP (Shaffer ML., *et al.* J. Pediatr. 2019;207: 136-142.e5).

Lo studio clinico

Obiettivi:

valutare la riduzione dell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che necessitano di assistenza medica, in neonati sani nati a termine e late-preterm nella loro prima stagione di VRS.

Metodi:

Lo studio multicentrico randomizzato è stato condotto su neonati con età gestazionale <30 settimane intubati per almeno 7 giorni. I neonati sono stati randomizzati a ricevere idrocortisone (4 mg/Kg al giorno con scalo in 10 giorni) o placebo

Risultati:

Sono stati reclutati 800 neonati (peso medio alla nascita[±DS], 715±167 g; età, 24,9±1,5 settimane). La sopravvivenza senza BDP moderata o grave a 36 settimane di età postmestruale si è osservata in 66 neonati su 398 (16,6%) nel gruppo trattato con idrocortisone e in 53 su 402 (13,2%) nel gruppo

assegnato al placebo (adjusted rate ratio, 1,27; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,93 a 1,74). Gli esiti a due anni erano noti per il 91% dei pazienti. La sopravvivenza senza compromissione moderata o grave dello sviluppo neurologico si è verificata in 132 su 358 neonati (36,9%) nel gruppo che ha ricevuto l'idrocortisone e in 134 su 359 (37,3%) nel gruppo assegnato al placebo (adjusted rate ratio, 0,98; IC 95%, da 0,81 a 1,18). L'ipertensione in corso di trattamento farmacologico si è verificata più frequentemente nel gruppo che assumeva idrocortisone rispetto al placebo (4,3% vs 1%). Altri eventi avversi sono stati osservati in maniera simile nei due gruppi.

Conclusioni:

In questo studio che coinvolge neonati pretermine, il trattamento con idrocortisone da 14 a 28 giorni di età postnatale non ha comportato un miglioramento significativo della sopravvivenza senza BDP moderata o grave rispetto al placebo. La sopravvivenza senza compromissione moderata o grave dello sviluppo neurologico non differiva sostanzialmente tra i due gruppi.

Take home message

L'eziologia della BDP è multifattoriale. È altamente improbabile che un singolo intervento terapeutico possa avere un effetto significativo sugli outcome, rispetto ad una combinazione di interventi. Nonostante i tanti studi randomizzati e controllati, siamo ancora lontani dallo stabilire la tempistica, il dosaggio appropriato e la durata della somministrazione dei glucocorticoidi per prevenire la BDP.