Corticosteroidi non riducono mortalità in bambini con meningite batterica

Data 22 gennaio 2009
Categoria pediatria

Lo studio non ha riscontrato un'associazione tra uso di terapia adiuvante con corticosteroidi e sopravvivenza o durata della degenza ospedaliera in bambini affetti da meningite batterica.

In pazienti adulti la terapia adiuvante con corticosteroidi (CCS) riduce significativamente la mortalità associata a meningitebatterica.
I CCS determinano effetti positivi come l'attenuazione della risposta infiammatoria, ma possono ridurre la penetrazione degli antibiotici nel liquido cefalorachidiano, provocare eventi avversi come sanguinamento gastrointestinale e mascherare l'insuccesso della terapia antimicrobica in quanto, contrastando l'insorgenza delle febbre, viene a mancare una spia di persistenza dell'infezione.
A differenza degli adulti, gli studi effettuati in pazienti pediatrici hanno dato esito a risultati contrastanti. Solo un piccolo trial (Daoud AS et al. Eur J Pediatr 1999; 158: 230-3) ha specificatamente valutato l'impiego dei CCS nei neonati e non ha evidenziato differenze nella mortalità tra trattati e controlli.
Per stabilire gli effetti di una terapia adiuvante con CCS su mortalità e durata del ricovero in bambini con meningite batterica trattati in strutture ospedaliere specialistiche (in aree in cui la meningite da H. influenzae non è più prevalente), è stato condotto uno studio multicentrico, retrospettivo di coorte tra il gennaio 2001 ed il dicembre 2006, che ha coinvolto 2780 bambini.
I dati sono stati ottenuti dal Pediatric Health Information System (PHIS), un database statunitense amministrativo contenente dati relativi a 27 strutture ospedaliere pediatriche. Sono stati esclusi i pazienti cui era stato inserito uno shunt ventricolare prima dell'episodio meningitico. La terapia adiuvante con CCS è stata definita come la somministrazione di desametasone, idrocortisone o metilprednisolone per endovena al primo giorno di ricovero. Le comorbidità considerate nello studio sono state: neoplasie (ematologiche e non), cardiopatie congenite, infezione da HIV, prematurità, infezioni postoperatorie ed anemia falciforme. Altri farmaci assunti sono stati anticonvulsivanti (diazepam, lorazepam, fosfenitoina, fenitoina, pentobarbital, fenobarbital e valproato) e molecole vasoattive (dobutamina, dopamina, epinefrina enorepinefrina).

L'outcome principale è stato misurato in termini di latenza del decesso del paziente o della sua dimissione; la principale esposizione considerata è stata l'assunzione di terapia adiuvante con CCS nelle prime 24 h di ricovero.

L'età media dei bambini inclusi nello studio era 3,4 anni (mediana 9 mesi; range interquartile : 0-6 anni). L'agente etiologico più frequente è stato lo Streptococcus pneumoniae. Durante il primo giorno di ricovero, 1084 bambini (39%) hanno ricevuto vancomicina, 444 (16%) terapia anticonvulsivante e 274 (9,9%) infusioni vasoattive. L'intubazione endotracheale è stata necessaria per 176 bambini (6,3%).
La terapia adiuvante con CCS è stata somministrata a 248 bambini (8,9%) e la molecola più utilizzata è stata il desametasone (75% dei casi).
La percentuale di pazienti che ha ricevuto terapia adiuvante è aumentata nel tempo, passando da un nadir di 5,8% nel 2001 ad un picco di 12,2% nel 2006 (p=0.004). Il ricorso ai CCS variava a seconda dell'ospedale considerato: in media i pazienti che hanno ricevuto CCS sono il 7,5% per ospedale .

Il tasso di mortalità è stato del 4,2% (95% CI 3,5-5,0%); il tasso cumulativo di mortalità è stato di 2,2% e 3,1% rispettivamente nella 7a e 28a giornata di ricovero. Il 23% dei decessi si è verificato nella 1a giornata e circa la metà nella 1a settimana.
Nel sottogruppo di pazienti con meningite pneumococcica (n=504), il 29% dei decessi si è verificato nella 1a giornata ed il 71% nella 1a settimana. Sono deceduti 15 bambini (6,0%) trattati con CCS e 102 (4,0%) non trattati con CCS (RR 1,50; IC 95%: 0,89-2,54). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel tempo di decesso (log-rank p=0.57). La mediana complessiva (IQR) della durata della degenza è stata di 11 giorni (7-20). La mediana (IQR) della durata della degenza nei bambini trattati con CCS è stata di 12 (7-21) giorni vs 10 (6-20) di quelli non trattati.
Stratificando i risultati per agente infettivo, non sono state riscontrate differenze nella mortalità tra chi veniva trattato o meno con CCS sia in caso di infezione da S. pneumoniae (n=504) (HR: 0,53; IC 95%: 0,11-2,51) che da N. meningitidis (n=280) (HR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,03). Non sono state riscontrate differenze significative neanche nella durata del ricovero (S. pneumoniae: HR, 1,03; IC 95%, 0,81-1,31; N. meningitidis: HR, 0,70; IC 95% CI, 0,42-1,19).
Secondo questo studio, la terapia adiuvante con CCS non si associa a riduzione della mortalità o durata della degenza ospedaliera, indipendentemente dall'età dei bambini e dall'agente infettivo.
I risultati differiscono da quelli ottenuti in pazienti adulti per diversi motivi: gli adulti possono avere fattori predisponenti diversi per la meningite o una diversa risposta infiammatoria e il tasso di mortalità per meningite pneumococcica nei bambini è più basso rispetto agli adulti (4,2% vs 34%) (de Gans J, van de Beek D. N Engl J Med 2002; 347: 1549-56).

Lo studio presenta diverse limitazioni: la codifica della diagnosi di dimissione può non corrispondere a patologie o patogeni specifici; potrebbero esserci dei fattori di confondimento relativi all'indicazione della terapia con CCS; il numero di pazienti considerati nei vari sottogruppi è relativamente piccolo, impedendo quindi di rilevare piccole ma significative differenze in questi sottogruppi; non sono stati accertati tempi e dosi della somministrazione di CCS; lo studio non è in grado valutare i possibili benefici terapia con CCS su perdita dell'udito e morbilità neurologica. Inoltre, una terapia

adiuvante con CCS potrebbe migliorare la qualità di vita a lungo termine in alcuni pazienti con meningite batterica.

In conclusione, questo studio non ha riscontrato un'associazione tra uso di terapia adiuvante con CCS e sopravvivenza o durata della degenza ospedaliera in bambini affetti da meningite batterica. Tuttavia, il ricorso a questo tipo di terapia è in aumento e sarebbe quindi opportuno disegnare un trial randomizzato per valutare i possibili benefici su morbilità e mortalità in questa tipologia di pazienti.

Riferimentobibliografico

Mongelluzzo J et al. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA 2008; 299: 2048-55.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]