

EFFICACIA DI MOMETASONE FUROATO INTRA-NASALE VERSUS SOLUZIONE SALINA PER IL DISTURBO RESPIRATORIO DEL SONNO NEI BAMBINI: UNO STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO

a cura della Redazione

Commento a: Baker A, Grobler A, Davies K, Griffiths A, Hiscock H, Kubba H, Peters RL, Ranganathan S, Rimmer J, Rose E, Rowe K, Simpson CM, Davidson A, Nixon G, Perrett KP. Effectiveness of Intranasal Mometasone Furoate vs Saline for Sleep-Disordered Breathing in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2023 Mar 1;177(3):240-247. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5258. PMID: 36648937

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori ostruttivi del sonno (dall'inglese *sleep-disordered breathing*, SDB) colpiscono circa il 12% dei bambini altrimenti sani (1). Questi disturbi, se non trattati, sono associati ad effetti dannosi sulla funzione cognitiva, comportamentale e sulla salute cardiovascolare (2). La polisonnografia (PSG) è uno strumento utile per valutare la gravità dei sintomi; tuttavia, non sempre è disponibile nelle strutture sanitarie. In caso di apnea ostruttiva del sonno (OSA) moderata-severa è consigliata l'adenotonsillectomia (T&A) (3). La T&A migliora il sonno, la qualità di vita e gli esiti cardiovascolari nella maggior parte dei bambini con SDB, ma molti pazienti sottoposti all'intervento chirurgico presentano solo roncopia primaria senza OSA e mancano prove sull'efficacia di tale tecnica chirurgica in questo gruppo (4). Inoltre, la T&A comporta rischi come dolore, costi elevati e morbilità post-operatoria (5). Considerando il grande numero di bambini con SDB e l'incertezza dei benefici della T&A per coloro che non presentano OSA, sono necessarie alternative alla chirurgia. Il trial clinico MIST mira a valutare la sicurezza e l'efficacia del mometasone furoato, un corticosteroide intra-nasale, per il trattamento dei sintomi dell'SDB nei bambini dopo 6 settimane, indipendentemente dalle misurazioni della PSG. Gli *outcomes* secondari includono la necessità di intervento chirurgico valutata dal chirurgo, la qualità della vita, lo stato comportamentale del bambino e la soddisfazione dei genitori a seguito del trattamento.

RISULTATI

MIST è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, condotto presso due ospedali di terzo livello a Melbourne, Australia. 276 bambini di età compresa tra 3 e 12 anni con sintomi di SDB nelle precedenti 2 settimane sono stati reclutati in base alle risposte dei genitori a tre quesiti relativi a roncopia, difficoltà durante il

sonno ed episodi di apnea, con un punteggio riassuntivo per identificare i pazienti con sintomi significativi (6). I bambini con precedente T&A, indice di massa corporea (BMI) superiore al 97° percentile, o comorbilità cranio-facciali, neuromuscolari o genetiche condizionanti il sonno, sono stati esclusi, così come i pazienti con diatesi emorragica, epistassi ricorrente o grave nelle 2 settimane precedenti, trattamento recente con corticosteroidi, infezioni o lesioni nasali o tonsillite attiva. I *caregivers* hanno somministrato in modo casuale con rapporto 1:1 ai bambini 1 spruzzo/narice al giorno di mometasone furoato intra-nasale (50 µg/spruzzo) o di soluzione fisiologica allo 0,9% (gruppo di controllo). I questionari compilati dai genitori sono stati raccolti al basale e dopo 6 settimane di trattamento e analizzati con il metodo *Glasgow Child Benefit Inventory*. La valutazione chirurgica dei partecipanti al basale e al secondo incontro prevedeva l'assegnazione casuale di due chirurghi otorinolaringoiatri coinvolti nello studio, tenuti all'oscuro del gruppo di appartenenza dei pazienti. Dopo 6 settimane, la risoluzione dei sintomi di SDB è stata osservata nel 44% del gruppo che aveva ricevuto mometasone e nel 41% del gruppo di controllo. Il consenso del chirurgo per l'intervento T&A era del 32% nel gruppo del mometasone e del 38% nel gruppo di controllo. Non si sono riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda i punteggi dei sintomi, la qualità della vita, la funzione comportamentale del bambino, la soddisfazione dei genitori o il beneficio percepito (Tabella 1). Gli eventi avversi, principalmente lievi, sono stati simili tra i gruppi e riguardavano gli effetti associati allo *spray* nasale.

DISCUSSIONE

Punto di forza dello studio clinico MIST è stato l'approccio basato sulle informazioni cliniche anziché sulle misurazioni PSG per diagnosticare e gestire la SDB, consentendo una trasposizione di tali risultati a una vasta gamma di bambini che si presentano



Outcome	Basale (%)		6 settimane (%) (IC 95%)		Differenza di rischio (IC 95%)	Regressione lineare aggiustata, differenza media (IC 95%)	p-value
	Mometasone (n = 138)	Soluzione salina (n = 138)	Mometasone (n = 138)	Soluzione salina (n = 138)			
Outcome primario (SDB score <-1)	0	0	44 (da 36 a 53)	41 (da 32 a 49)	4 (da -8,0 a 16)	NA	0,51
Outcome secondari							
Raccomandazione chirurgica da parte del chirurgo	62,3	67,4	32 (da 24 a 40)	38 (da 29 a 47)	-6 (da -18 a 6,1)	NA	NA
Opinione dei genitori sulla necessità dell'intervento	59,4	60,6	50 (da 41 a 58)	55 (da 46 a 64)	-5 (da -17 a 7,5)	NA	NA
PSQ-SDB, media (IC 95%)	0,51 (da 0,48 a 0,54)	0,53 (da 0,51 a 0,56)	0,38 (da 0,34 a 0,42)	0,40 (da 0,36 a 0,44)	NA	0,00 (da -0,05 a 0,05)	NA
OSA5, media (IC 95%)	6,2 (da 5,7 a 6,8)	5,5 (da 5,0 a 5,9)	3,6 (da 3,2 a 4,1)	3,8 (da 3,3 a 4,3)	NA	-0,5 (da -1,1 a 0,1)	NA
PedsQL score totale, media (IC 95%)	74 (da 72 a 77)	75 (da 72 a 77)	81 (da 78 a 84)	79 (da 76 a 82)	NA	2,1 (da -1,0 a 5,1)	NA
SDQ score totale, media (IC 95%)	11 (da 11 a 13)	12 (da 11 a 13)	11 (da 9,5 a 12)	11 (da 10 a 12)	NA	-0,2 (da -1,1 a 0,8)	NA
GCBI, media (IC 95%)	NA	NA	7,8 (da 4,9 a 11)	8,6 (da 5,3 a 12)	NA	-0,8 (da -5,2 a 3,5)	NA
Soddisfazione dei genitori (1-5), media (IC 95%)	NA	NA	2,2 (da 2,0 a 2,5)	2,3 (da 2,0 a 2,5)	NA	0,08 (da -0,43 a 0,27)	NA

GCBI, Glasgow Child Benefit Inventory; NA; non applicabile; IC, intervallo di confidenza; OSA, apnea ostruttiva del sonno; PedsQL, qualità della vita dei bambini; PSQ-SDB, questionario del sonno pediatrico - sottogruppo SDB; SDB, disturbi respiratori ostruttivi del sonno; SDQ, questionario di forza e difficoltà.

Tabella 1 - Esiti primari e secondari al basale e dopo 6 settimane di trattamento

dal medico di base con questi sintomi. Non sono state rilevate differenze nell'effetto del trattamento tra il mometasone intra-nasale e la soluzione salina per la gestione dei sintomi di SDB. Sono stati osservati tassi di miglioramento dei sintomi di SDB e una significativa riduzione delle raccomandazioni chirurgiche dopo 6 settimane a seguito di entrambi i trattamenti. Inoltre, non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi in altre misurazioni dei sintomi di SDB, nella qualità della vita o nella funzione diurna del bambino. Tuttavia, la risoluzione dei sintomi entro 6 settimane indipendentemente dal tipo di terapia suggerisce una durata del trattamento inadeguata per rilevare una differenza significativa tra i due tipi di terapia. Lo studio *Childhood Adenotonsillectomy Trial* (CHAT), infatti, ha evidenziato tassi di risoluzione dell'OSA dopo 7 mesi di trattamento (4). Il potenziale effetto del trattamento con soluzione salina potrebbe essere dovuto a una

pulizia delle vie nasali, simile agli effetti osservati nella gestione della rinite allergica nei bambini (7). Inoltre, lo studio MIST ha dimostrato un aumento del rischio di epistassi con entrambi gli spray in caso di storia recente di sanguinamento nei precedenti 3 mesi, suggerendo che tale effetto collaterale è probabilmente associato a traumi dello *spray* contro la mucosa nasale fragile piuttosto che a un effetto del corticosteroide. Tuttavia, si è notata una lieve prevalenza di prurito o irritazione nasale nel gruppo di controllo rispetto a quello trattato con mometasone, verosimilmente dovuta al fatto che il mometasone ha risolto l'infiammazione al naso, alleviando così il prurito.

CONCLUSIONI

Il *follow-up* della coorte dei pazienti dello studio MIST è attualmente in corso al fine di esplorare gli eventuali effetti dell'uso di *spray* intra-nasali sui tas-



si di T&A nei 2 anni successivi. Inoltre, la possibilità che i risultati riflettano un effetto di equivalenza nel trattamento tra il mometasone e la soluzione salina, o la risoluzione naturale della condizione, sarà esplorata nello studio MIST+. Tuttavia, sembra che

una considerevole proporzione di bambini con SDB possa essere gestita con successo dal proprio medico di medicina generale, con trattamenti meno invasivi, più economici e facilmente disponibili, migliorando la qualità della vita dei bambini.

Bibliografia

1. Schechter MS, Section on Pediatric Pulmonology S on OSAS. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002 Apr;109(4):e69.
2. Bourke RS, Anderson V, Yang JSC, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing. *Sleep Med*. 2011 Mar;12(3):222–9.
3. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):576–84.
4. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2366–76.
5. Coté CJ, Posner KL, Domino KB. Death or neurologic injury after tonsillectomy in children with a focus on obstructive sleep apnea: houston, we have a problem! *Anesth Analg*. 2014 Jun;118(6):1276–83.
6. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001 Jun;138(6):838–44.
7. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015 Jun;100(6):576–82.

