

# Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI

---



# Probabilità di transizione per FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC in una coorte di bambini asmatici ambulatoriali

Transition probabilities for FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC in an out-patient cohort of asthmatic children

Giovanna Cilluffo<sup>1,2</sup>, Salvatore Fasola<sup>1,2</sup>, Laura Montalbano<sup>1,3</sup>, Giuliana Ferrante<sup>4</sup>, Velia Malizia<sup>1</sup>, Stefania La Grutta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo; <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli Studi di Palermo; <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione, Università degli Studi di Palermo; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli Studi di Palermo

Corrispondenza: Giovanna Cilluffo email: giovanna.cilluffo@ibim.cnr.it

**Riassunto:** Nel paziente asmatico, FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC sono misure sensibili di severità e controllo nel dominio dell'impairment.

L'andamento degli indici spirometrici dipende sia dalla dose, sia dalla durata della terapia steroidea.

In una coorte di asmatici, seguiti per 18 mesi con visite trimestrali, stratificati per severità (in base alla dose di corticosteroidi inalatori), gli obiettivi dello studio erano:

- calcolare le probabilità di transizione da <80% (Stato1) a ≥80% (Stato2) del FEV<sub>1%pred</sub> e da <90% (Stato1) a ≥90% (Stato2) del FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>;
- stimare l'andamento temporale di FEV<sub>1%pred</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>.

È stato impiegato un modello multistato markoviano corretto per età, genere, livello di severità, esposizione al fumo passivo ed indice di massa corporea e dei Modelli misti generalizzati, condizionati per severità di asma al *baseline*. I dati sono stati elaborati con software statistico R(3.1.0).

È stato osservato un aumento di probabilità dal 23% all' 87% per transizione del FEV<sub>1%pred</sub> da <80% a ≥80%.

Le probabilità aumentano dal 29% al 77% per la transizione del FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub> da <90% a ≥90%.

Inoltre, si è registrato un trend significativamente crescente, nei primi 6 mesi, per FEV<sub>1%pred</sub> (3 mesi, +3.45%,  $p=0.0024$ ; 6 mesi, +4.02%,  $p=0.0020$ ) nei pazienti con asma persistente.

La crescente probabilità di transizione verso lo Stato2 del FEV<sub>1%pred</sub> e del FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub> nei 18 mesi di osservazione conferma l'efficacia a lungo termine della terapia di fondo, suggerendo che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

**Parole chiave:** asma, bambino, funzione polmonare, modello multistato di Markov, analisi longitudinale.

**Summary:** In asthmatic patients, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC are sensitive measures of severity and control in the impairment domain. The longitudinal evolution of spirometric indices depends on the dose and duration of steroid therapy. In a cohort of asthmatic children, followed for 18 months and stratified by severity (according to the maintenance dose of inhaled steroids), aims of the study were:

- determine the transition probability from <80% (State1) to ≥80% (State 2) of FEV<sub>1%pred</sub> and from <90% (State1) to ≥90% (State 2) of FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>;
- estimate the longitudinal trend of FEV<sub>1%pred</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>.

A multi-state Markov model, adjusted for age, gender, severity level, passive smoke exposure and body mass index, and generalized mixed models were applied. Data were analyzed using the statistical software R (3.1.0).

The transition probability of FEV<sub>1%pred</sub> from <80% to ≥80% increased from 23% to 87%, while the transition probability of FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub> from <90% to ≥90% increased from 29% to 77%. Moreover, in the first 6 months a significant positive trend for FEV<sub>1%pred</sub> (3 months, +3.45%,  $p = 0.0024$ ; 6 months, +2.4%,  $p = 0.0020$ ) in patients with persistent asthma was observed.

The increasing transition probabilities during the follow-up period confirm the long-term efficacy of regular anti-inflammatory therapy, suggesting that a regular follow-up is useful for the adjustment of the therapeutic regimen.

**Key words:** asthma, children, lung functions, Multistate Markov model, longitudinal analysis

## INTRODUZIONE

L'asma è la malattia cronica più comune in età pediatrica, con una prevalenza media del 5% in Italia (1). Le linee Guida Internazionali GINA 2015 raccomandano la gestione dell'asma basata sul livello di controllo della malattia, tenendo conto del grado di severità intermittente o persistente (2, 3). La funzione polmonare, e particolarmente il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>), è un importante componente nella valutazione del controllo dell'asma e nella predizione di rischi futuri di scarso controllo (4, 5). La valutazione periodica delle curve flusso volume è raccomandata per ottimizzare la gestione dell'asma, al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (3).

Nel paziente asmatico, FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC sono misure sensibili di severità e controllo nel dominio dell'*impairment*.

L'andamento degli indici spirometrici è funzione della dose e della durata della terapia steroidea.

L'esposizione ad inquinamento, sia *indoor* sia *outdoor*, come l'esposizione al fumo passivo, aumenta il rischio di riacutizzazioni e di compromissione della funzione polmonare, rendendo necessaria l'applicazione di un programma di monitoraggio più intensivo (6).

L'andamento longitudinale delle misure spirometriche, intese come *proxy* dello stato di controllo dell'asma, rappresenta un aspetto importante, soprattutto in età pediatrica.

Gli obiettivi dello studio, eseguito in una coorte di asmatici seguiti per 18 mesi con visite trimestrali e stratificati per severità (in base alla dose di corticosteroidi inalatori), erano:

calcolare le probabilità di transizione da <80% (Stato1) a ≥80% (Stato2) del FEV<sub>1%pred</sub> ed, inoltre, da <90% (Stato1) a ≥90% (Stato2) del FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>;

stimare l'andamento temporale di FEV<sub>1%pred</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub>.

## MATERIALI E METODI

Il gruppo studiato è costituito di 313 pazienti asmatici ambulatoriali di età compresa tra 4 e 17 anni, *steroid-naïve* al *baseline* (35% con asma intermittente e 65% con asma persistente), arruolati consecutivamente da settembre 2011 a giugno 2016 presso l'ambulatorio di ricerca di allergologia e pneumologia pediatrica dell'istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo.

Ai genitori o tutori legali è stato somministrato un questionario standardizzato clinico-anamnestico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame spirometrico per la valutazione della funzione polmonare.

## SPIROMETRIA

Il test di funzione polmonare è stato eseguito in condizioni ambientali di umidità e pressione controllate, utilizzando uno spirometro portatile (Pony FX, Cosmed, Roma, Italia).

I pazienti, con il naso chiuso da una *clip*, hanno eseguito in posizione eretta una profonda manovra di inspirazione seguita da un'espirazione massimale.

In accordo con le raccomandazioni ATS/ERS, i test sono stati accettati dopo aver acquisito tre manovre riproducibili. Sono stati registrati FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC selezionando i valori migliori ed i valori spirometrici sono stati normalizzati come percentuale del predetto, in accordo con le equazioni di riferimento descritte dal *Global Lungs Initiative* (7).

## ANALISI STATISTICHE

I risultati sono presentati come media e deviazione standard. FEV<sub>1%pred</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub> sono stati dicotomizzati in accordo con le indicazioni di GINA 2015 (3) e sono stati definiti due stati: per FEV<sub>1%pred</sub> <80% (Stato1) e ≥80% (Stato2), mentre per FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>%pred</sub> <90% (Stato1) e

≥90% (Stato2). Un modello multi-stato di Markov, corretto per età, genere, livello di severità, esposizione al fumo passivo ed indice di massa corporea (BMI), è stato impiegato per stimare le probabilità di transizione nel tempo.

Questo modello descrive un processo in cui gli individui si muovono attraverso una serie di stati nel tempo. Per stimare l'andamento longitudinale degli indici spirometrici considerati, sono stati applicati dei modelli misti generalizzati (GLMM) condizionati per severità di asma al *baseline*.

I modelli lineari ad effetti misti vengono tipicamente utilizzati per l'analisi di misure ripetute o di dati longitudinali. I GLMM sono dunque dei modelli adatti allo studio di dati correlati.

I dati sono stati analizzati con software statistico R (3.3.0).

Un valore di  $p < 0.05$  è stato ritenuto statisticamente significativo.

## RISULTATI

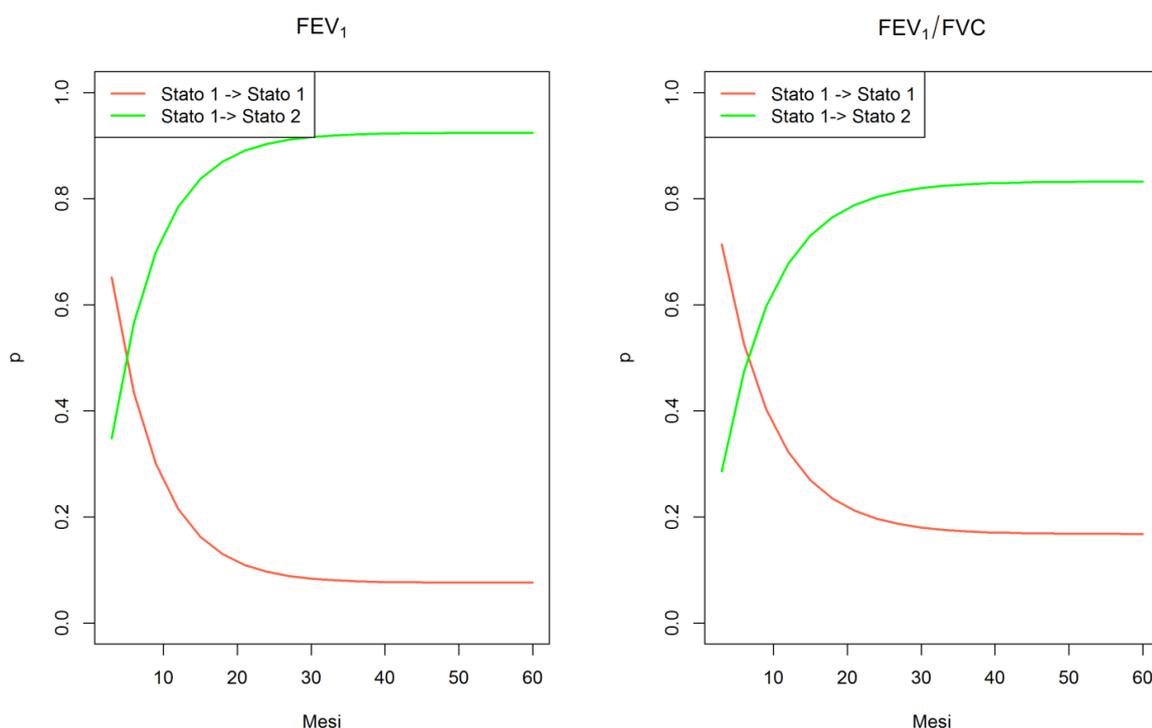
Confrontando bambini affetti da asma intermittente con quelli affetti da asma persistente, non è emersa alcuna differenza di genere, età, BMI ed esposizione a fattori di rischio ambientali, come epitelio di gatto o cane, fumo passivo e muffa.

Inoltre, i gruppi risultavano essere ugualmente atopici e con fattori di rischio personali non statisticamente differenti (storia di asma del padre o della madre, bronchiolite nel primo anno di vita e allattamento al seno ≥3 mesi).

Analizzando invece le funzioni polmonari, come atteso, i bambini con asma persistente mostravano più frequentemente funzioni polmonari al di sotto del normale (FEV<sub>1</sub> Z-score: 0.05 (1.15) *versus* -0.56 (1.43),  $p < 0.001$ ; FEV<sub>1</sub>/FVC Z-score: -0.08 (1.08) *versus* -0.44 (4.18),  $p < 0.001$ ).

In figura 1a sono riportate le probabilità di transizione dallo Stato 1 (<80%) allo Stato 2 (≥80%) per FEV<sub>1</sub>, mentre in figura 1b le probabilità di transizione dallo Stato 1 (<90%) allo Stato 2 (≥90%) per FEV<sub>1</sub>/FVC. Per entrambi gli indici spirometrici è possibile notare come le probabilità di passare dallo stato 1 allo stato 2 aumentino nel tempo, suggerendo che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

**Fig. 1.** Probabilità di transizione per FEV<sub>1</sub> (a) e FEV<sub>1</sub>/FVC (b). Le curve verdi rappresentano le probabilità di passare dallo Stato 1 allo Stato 2, le curve rosse le probabilità di permanenza nello Stato 1.



Per quanto riguarda l'andamento longitudinale, nei bambini con asma persistente è stato osservato un trend significativamente crescente nei primi 6 mesi per FEV1<sub>%pred</sub> (3 mesi: +4.00%,  $p=0.0002$ ; 6 mesi: +4.80%,  $p=0.0001$ ). Come atteso, FEV1/FVC<sub>%pred</sub> ha invece mostrato un andamento costante dovuto alla crescita proporzionale sia di FEV1, sia di FVC.

## CONCLUSIONI

L'osservazione della crescente probabilità di transizione verso lo Stato2 del FEV1<sub>%pred</sub> e del FEV1/FVC<sub>%pred</sub> nel corso del *follow-up* di 18 mesi conferma l'efficacia a lungo termine della terapia di fondo.

Nei pazienti con asma persistente, il riscontro del progressivo miglioramento del FEV1<sub>%pred</sub> suggerisce che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. Lancet 2006; 368: 733-743.
- (2) Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. EurRespir J 2008; 32: 545-554.
- (3) Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); 13-33.
- (4) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. *Childhood asthma and lung function in mid-adult life*. Pediatr-Pulmonol 1997; 23: 14-20.
- (5) Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
- (6) Fagbule D, Ekanem EE. *Some environmental risk factors for childhood asthma: a case-control study*. Ann Trop Paediatr 1994; 14: 15-19.
- (7) Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. *Global Lungs Initiative. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations*. EurRespir J 2012; 40: 190-197.