

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Gennaio 2006

numero 1

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Il montelukast offre benefici clinici modesti nel wheezing ricorrente del bambino in età prescolare.

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma.

Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-322.

Questo articolo è reperibile al seguente indirizzo web:

<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/171/4/315>

DOMANDA

Nei bambini in età prescolare (2-5 anni) affetti da wheezing ricorrente, il montelukast è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza, la gravità, la durata degli episodi di riacutizzazione e la necessità di utilizzare cortisonici sistemici?

METODI

Disegno: Studio Randomizzato Controllato (SRC) vs. placebo; l'assegnazione dei pazienti nei rispettivi gruppi di trattamento è stata eseguita mediante una tabella di numeri random generata dal computer, a blocchi di quattro.

Occultamento della lista di randomizzazione: adeguato.

Mascheramento: : doppio cieco (investigatori, pazienti, valutatori degli eventi, analizzatori dei dati, sponsor).

Periodo di follow-up: 48 settimane.

Sede: 68 centri in 23 nazioni.

Partecipanti: 549 bambini fra 2 e 5 anni di età (mediana 44 mesi, 64% maschi) con una storia clinica di asma lieve, scatenata da infezioni delle alte vie respiratorie (≥ 3 episodi della durata di almeno 3 giorni negli ultimi 12 mesi, di cui 1 negli ultimi 6 mesi, trattati con beta 2 agonista), intermittente (assenza di sintomi e di uso di beta 2 agonisti in una settimana

tipica nei 3 mesi precedenti la prima visita). Il 35% era RAST +.

Criteri di esclusione: assunzione di astemizolo < 3 mesi, steroidi, nedocromil, cromoni, beta 2 long-acting, agenti anti muscarinici, ketotifene o teofillina < 1 settimana dalla prima visita. I pazienti potevano continuare ad usare beta due agonisti a breve durata d'azione al bisogno, i farmaci per la rinite allergica (cromoni, steroidi nasali ed antistaminici) e l'immunoterapia a dosi di mantenimento se iniziata nei 6 mesi precedenti..

Intervento

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere montelukast 4 mg (5 mg al compimento del sesto anno) in compresse masticabili (n=278) o placebo (n= 271) X 1 volta al giorno al momento di coricarsi. Non era consentita nessuna altra terapia preventiva.

Eventi considerati

Primario: numero di episodi di riacutizzazione d'asma, definiti come tre giorni consecutivi di sintomi diurni (con score medio delle risposte dei sintomi giornalieri di almeno 4 su 16 e con un minimo di 1 per ciascun giorno) + almeno due trattamenti con beta-agonisti al giorno, o uso di steroidi orali/inalatori ≥ 1 giorno o un ricovero per asma. Secondari: numero di cicli di trattamento con steroidi orali (ciclo = periodo di 3 giorni) o inalatori (ciclo = periodo da 3 a 14 giorni), durata e gravità delle riacutizzazioni, percentuale dei giorni liberi da asma, conta degli eosinofili ematici, tempo necessario per la comparsa del primo episodio di riacutizzazione, utilizzo delle risorse correlate alla malattia asmatica, compliance al trattamento.

Follow-up dei pazienti

Il 91% dei bambini ha completato lo studio. E' stata eseguita l'analisi secondo il principio "intention to treat" modificato (analizzati coloro che avevano eseguito ≥ 1 giorno di trattamento e che avevano trascritto il diario per ≥ 1 giorno, cioè il 95% dei pazienti; non sono stati quindi valutati 27/549 pazienti).

PRINCIPALI RISULTATI

Nei bambini di 2-5 anni di età con wheezing ricorrente, il montelukast rispetto al placebo, ha dimostrato di ridurre in maniera statisticamente significativa il numero di episodi di broncospasmo/anno, il numero di cicli di steroidi inalatori e di ritardare di due mesi il momento della comparsa della prima riacutizzazione (vedi tabella).

Eventi	Montelukast Freq/anno	Placebo Freq/anno	RRR (IC 95%)	Riduzione Assoluta numero eventi/anno
Episodi di riacutizzazione d'asma	1.60	2.34	32% (da 17 a 44)	0.74
Cicli di trattamento con steroidi orali	0.53	0.64	18% (da -25 a 46)	0.11
Cicli di trattamento con steroidi inalatori	0.66	1.10	40% (da 6 a 62)	0.44
	Frequenza evento		NNT	
Pazienti che hanno presentato episodi di asma	45% vs 56%	19% (da 5 a 67)	9 (da 6 a 37)	
	Montelukast n. giorni	Placebo n.giorni		Riduzione assoluta dei tempo in giorni (p)
Tempo trascorso per la prima riacutizzazione	206	147		59 (p=0.024)
	Frequenza degli eventi	IRR	NNH	
Eventi avversi (correlati al farmaco)	5.0%	4.1%	23% (da -43 a 167)	NS
Eventi				

5.0%

4.1%

23% (da -43 a 167)

NS

IRR= Incremento Relativo del Rischio, RRR= Riduzione Relativa del Rischio, NNT= Number Needed To Treat e NNH = Number Needed To Harm (con i relativi Intervalli di Confidenza al 95%) sono stati calcolati dai dati dell'articolo con il programma Confidence Interval Analysis 2.1.1.

CONCLUSIONI

L'efficacia clinica del montelukast nella prevenzione del wheezing ricorrente dei bambini di 2-5 anni di età è statisticamente significativa, ma clinicamente poco rilevante.

COMMENTO

L'idea di utilizzare il montelukast nella profilassi del wheezing ricorrente è derivata dal riscontro di concentrazioni più elevate di leucotriene C4 nelle secrezioni nasofaringee dei bambini con broncospasmo indotto dalle infezioni virali, rispetto a quelle dei pazienti con sintomi solo a carico delle alte vie respiratorie¹; la persistenza di questi markers fino a 28 giorni dall'inizio della malattia respiratoria virale² ne suggerisce anche un loro impiego a lungo termine. Questo è il secondo trial³, che viene realizzato nella fascia dell'età prescolare, allo scopo di valutare i benefici clinici degli antileucotrieni in questa patologia. Mentre Barbara Knorr⁴, aveva arruolato bambini con forme di wheezing moderato-grave (presenza di sintomi e necessità di usare beta-agonisti in media 6 giorni su 7 nelle due settimane di run-in precedenti la randomizzazione), Hans Bisgaard³ ha preso in considerazione pazienti con asma lieve intermittente. Anche se la qualità metodologica del suo studio è buona, i risultati pratici ottenuti, al di là della significatività statistica, sono clinicamente modesti, come già messo in evidenza in un recente articolo di Medico e Bambino⁵: gli investigatori sono infatti riusciti, grazie al montelukast somministrato X 12 mesi, a far risparmiare meno di un episodio di broncospasmo all'anno a bambini che, senza alcuna terapia, ne avrebbero comunque avuti poco più di due e a ridurre da 1 a mezzo i cicli/anno di steroidi inalatori utilizzati; benefici tutt'altro che impressionanti, anche perchè associati a nessuna differenza significativa

fra gruppo attivo e placebo per quanto riguarda la gravità e la durata delle riacutizzazioni, la percentuale dei giorni senza sintomi di asma, la percentuale di ricoveri in ospedale, la necessità di dover ricorrere agli steroidi orali e i giorni di asilo/scuola e di lavoro perduti. E se il trattamento ha consentito di allungare l'intervallo di tempo fino alla I riacutizzazione di due mesi, è stato necessario trattare 9 pazienti con montelukast, anzichè con placebo per evitare in uno di questi la comparsa di episodi di broncospasmo.

Sul giudizio complessivo riguardante la validità di questo trial cala inoltre l'ombra di un potenziale importante conflitto di interessi: ben 6 degli 8 investigatori, che hanno firmato l'articolo, sono in qualche modo dipendenti della ditta produttrice del farmaco e ne detengono anche quote azionarie: come questo si sarebbe potuto rendere manifesto? Per esempio nella modalità di presentazione dei dati, dal momento che vengono costantemente messe in evidenza le misure relative dei risultati (la Riduzione Relativa del Rischio), con conseguente lettura in chiave ottimistica dei benefici raggiunti.

Nella decisione di trattare un bambino con wheezing ricorrente, con gli antileucotrieni, vanno poi considerati altri fattori: a) si tratta di farmaci licenziati in Italia per l'asma solo in terapia aggiuntiva, "in quei pazienti con forme persistenti di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti beta-adrenergici a breve durata d'azione, assunti al bisogno, forniscono un controllo clinico inadeguato di questa malattia", (sono anche indicati per la profilassi "laddove la componente predominante è la broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico"): il loro impiego in monoterapia nei pazienti con le stesse caratteristiche di quelli inclusi nello studio di Bisgaard et al³ risulterebbe quindi off label; b) i costi di una somministrazione prolungata con questo medicinale non sono certamente indifferenti (49 Euro X 28 giorni) e, con questa indicazione, a totale carico del paziente; c) le possibili reazioni avverse, che pur non statisticamente aumentate, non possono venir escluse da un trial di tale numerosità campionaria, specie quelle "rare": solo un'attenta sorveglianza post-marketing preciserà meglio il profilo di sicurezza di questo farmaco; d) la validità esterna dello studio: i risultati raggiunti potranno venir applicati solo a quei pazienti da me seguiti che abbiano caratteristiche simili a quelli descritti da Bisgaard et al³; si trattava, nella maggior parte dei casi (85%), di bambini con una sintomatologia asmatica lieve (sintomi non più di due volte alla settimana nel mese precedente

l'arruolamento e nel 67% nessun uso di steroidi per via orale nell'anno precedente); non sappiamo quindi quale sarebbe l'efficacia del montelukast nei casi di asma più impegnativi, anche se Knorr et al nelle forme più gravi non avevano ottenuto benefici rilevanti, se era stato necessario trattare 12 pazienti con l'antileucotriene (anzichè con placebo) per averne uno in meno cui dover somministrare cortisone per os, in caso di riacutizzazione; e) la compliance al trattamento, che è risultata buona in questo trial (le compresse sono state assunte nel 98% dei giorni), anche grazie al fatto che i pazienti sono stati attentamente monitorati con visite di controllo e con ripetute telefonate: quale sarebbe stata l'aderenza ad un simile trattamento nella vita di ogni giorno?; f) l'esistenza sul mercato di farmaci alternativi, come gli steroidi inalatori, per i quali abbiamo a disposizione molti più studi in questa fascia di età, sia per quanto riguarda il profilo di sicurezza che per quello di efficacia e che in caso di forme frequenti e/o persistenti vengono considerati di prima scelta ⁶.

Bibliografia

1. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC II, Welliver RC. Increased production of INF-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-636.
2. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988;24:504-7.
3. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-322.
4. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
5. Boner A, Longo G, Miceli Sopo S. Antileucotrieni nel bambino con "viral wheezing" ricorrente. Costi e benefici: per un'evidenza oltre il "p" statistico. *Medico e Bambino* 2005;24:171-173.
6. Kaditis AG, Gourgoulisanis K, Winnie G. Anti-inflammatory treatment for recurrent wheezing in the first five years of life. *Pediatric Pulmonology* 2003;35:241-252.