

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Gennaio 2008

numero 1

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Un breve ciclo di montelukast, iniziato ai primi segni di asma intermittente, determina una modesta riduzione della gravità degli episodi

Daniele Radzik

UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Short-course montelukast for intermittent asthma in children. A Randomized Controlled Trial. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee JA, Turner J, Sant M. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-29.

DOMANDA

Nei bambini di età 2-14 anni, con asma intermittente, l'uso del montelukast iniziato dai genitori ai primi segni di URI (infezione delle alte vie respiratorie) o di sintomi di asma è in grado di ridurre la durata e la gravità degli episodi acuti di asma stesso?

- Introduzione;
- Durante le infezioni acute delle vie aeree dei bambini provocate dal VRS1 e in corso di episodi di broncospasmo virus-associati in soggetti dell'età prescolare² è stato ripetutamente documentato un aumento del rilascio di cisteinil-leucotrieni, sostanze in grado di stimolare un'alterata produzione di muco, una diminuzione della clearance mucociliare, modifiche della permeabilità vascolare e della contrattilità della muscolatura liscia³. Alcuni studi hanno riportato come il montelukast, un'antagonista specifico dei recettori per i cisteinil-leucotrieni, dimostrerebbe, proprio modulando questi effetti negativi, di possedere un'azione broncoprotettiva nell'asma persistente, che si renderebbe manifesta già entro 24 ore^{4,5}. Inoltre nell'asma acuto la somministrazione di questo farmaco per via endovenosa in pazienti adulti ha portato ad un miglioramento del FEV1, evidenziabile nell'arco di 20'6; tutti questi risultati hanno fatto avanzare l'ipotesi che, avendo una rapida comparsa d'azione, il montelukast potrebbe essere utile in corso di asma acuto intermittente: lo studio di Robertson, et al. che andiamo ora a presentare⁷ è stato proprio ideato allo scopo di verificare se un breve ciclo di un antileucotriene, introdotto dai genitori ai primi segni di broncospasmo, possa modificare la severità dell'episodio acuto.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

Sì, la sequenza con cui i pazienti sono stati assegnati alle due modalità di trattamento è stata generata in modo casuale da un computer, stratificata per età e in blocchi di 4: che tale processo abbia però avuto completamente successo non lo possiamo affermare dal momento che sono stati creati due gruppi che risultano significativamente diversi per quanto riguarda la prevalenza di eczema e di rinite allergica stagionale o perenne, che è risultata più frequente nei pazienti assegnati al montelukast. Nessun particolare viene fornito riguardo le misure adottate per preservare l'occultamento della lista. Lo studio di Robertson, et al⁷ è stato condotto dagli investigatori del Dipartimento di Medicina Respiratoria del *Royal Children's Hospital* di Parkville nello stato di Vittoria, Australia, arruolando 220 bambini di età 2-14 anni (media 4 anni e mezzo), con storia di asma intermittente diagnosticata da un medico (almeno 3, ma non più di 6 episodi negli ultimi 12 mesi, che avevano richiesto o un ricovero o una visita al Pronto Soccorso più almeno 2 visite dal medico curante durante le riacutizzazioni, oppure ≥ 3 visite del curante durante la fase acuta), i bambini erano asintomatici fra gli episodi e non avevano ricevuto alcun farmaco fra un episodio e l'altro. I pazienti con queste caratteristiche sono stati randomizzati a ricevere nell'arco di 12 mesi:

- I Gruppo (n= 107): montelukast cpr 4 mg se di età 2-5 anni, 5 mg se di età 6-14 anni 1 cpr/die;
- II Gruppo (n= 113): placebo 1 cpr/die.

Il farmaco veniva somministrato al momento di coricarsi su decisione dei genitori, che erano stati istruiti in tal senso a iniziare questo tipo di trattamento, al primo segno di sintomi di asma o di un'infezione delle alte vie respiratorie, che essi sapevano essere di solito seguita da asma, per un minimo di 7 giorni o fino a che i sintomi si erano risolti da 48 ore e per un massimo di 20 giorni.

Due settimane dopo aver terminato l'episodio (= 2 SETT. DOPO IL TERMINE DELL'EPISODIO?) gli investigatori rivedevano il paziente e ordinavano un altro corso dello stesso farmaco per il management di un eventuale simile evento successivo. Un paziente poteva essere trattato fino a 5 episodi nell'arco di 12 mesi.

Il follow-up è stato completo?

No, ma gli autori nella flow-chart che compare nella figura 1 non riportano il numero di pazienti che ha portato a termine i 12 mesi dello studio. Non possiamo quindi giudicare se sia stato superato il limite del 20% di perdite oltre al quale non sarebbe più possibile considerare valido il risultato di questo trial.

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione?

No, gli investigatori dichiarano di aver escluso dal computo finale 18 pazienti, per non aver avuto neppure un episodio e quindi non aver ricevuto alcun trattamento come da protocollo, ma la metodica "Intention To Treat" (ITT) prevede che si tenga conto nell'analisi finale di tutti i partecipanti originariamente arruolati nei rispettivi gruppi di trattamento, indipendentemente dall'aver o meno portato a termine lo studio o ricevuto la terapia. Gli autori hanno calcolato la numerosità campionaria basandosi sull'ipotesi di una frequenza del 50% delle visite in PS nel periodo di 12 mesi in un gruppo di pazienti simili. Per ottenere una riduzione del 40% nelle visite in PS avrebbero dovuto arruolare almeno 200 pazienti in totale, come hanno effettivamente fatto.

A eccezione dell'intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale?

Sì. Una valutazione accurata di un intervento richiede che tutti i pazienti arruolati nel gruppo attivo e in quello di controllo vengano trattati in modo identico, a parte l'intervento in oggetto. Tutti i pazienti potevano ricevere beta-2 agonisti e prednisolone per os secondo un piano d'azione personalizzato.

I pazienti, i medici ed il personale addetto alla sperimentazione erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Lo studio è stato effettuato in doppio cieco: sia gli investi-

gatori che i valutatori degli eventi e gli stessi pazienti erano all'oscuro del tipo di terapia somministrata.

QUALI SONO I RISULTATI?

Quanto importante è stato l'effetto del trattamento?

Risultati

Evento principale: nei 12 mesi di durata dello studio ci sono stati 345 episodi di asma o di infezione delle alte vie respiratorie trattati dai genitori con il montelukast vs 336 episodi in cui è stato somministrato il placebo: complessivamente il gruppo che assumeva il farmaco attivo ha utilizzato a causa dell'asma, rispetto al controllo, 104 (30.1%) vs 134 (39.9%) volte almeno una risorsa sanitaria non programmata (vedi sotto), dimostrando così una Riduzione del Rischio (RRR) di andare incontro ad un simile evento del 24,6%.

Eventi secondari: durante le riacutizzazioni di asma il gruppo montelukast è ricorso in maniera significativamente minore, rispetto a quello placebo, a visite presso il medico curante, ma non a visite specialistiche, visite in Pronto Soccorso e a ricoveri in ospedale se si considera coloro che avevano usufruito di almeno una risorsa sanitaria (*Tabella 1*); è ricorso a meno visite presso il medico generalista e anche a meno visite di Pronto Soccorso, se si tiene conto del numero totale di visite individuali (uno stesso paziente in questo caso poteva aver usufruito di più risorse).

Tabella 1. Numero (e proporzioni) assoluto di episodi trattati con almeno una risorsa. Sanitaria non programmata

	Montelukast	Placebo	RAR	NENT
Totale episodi trattati, n	345	336		
Visite presso il curante	23.8%	31.6%	7.8%	12
Visite specialistiche	3.2%	4.5%	1.3%	NS
Visite in PS	7.2%	10.7%	3.5%	NS
Ricoveri	2.9%	3.6%	0.7%	NS

Legenda: RAR = Riduzione Assoluta del Rischio, Number of Episodes Needed to Treat

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata fra il gruppo attivo e quello placebo per quanto riguarda la durata media degli episodi (6,5 vs 7 giorni), la durata media di giorni in cui i pazienti assumevano il medicinale oggetto dello studio (7 vs 8 giorni), la durata di giorni complessivi all'anno in cui i pazienti prendevano il farmaco (30,4 vs 27,9 giorni), il numero di puff di beta2-agonisti utilizzati per episodio (media di 36 puff per ciascun gruppo) e la frequenza di somministrazione dello steroide per via orale (20,5% vs 24,3%, NS). Il numero di giorni di scuola persi al termine del follow-up di 12 mesi, è risultato rispettivamente 4,27 vs 6,75 (-37%), quello dei giorni lavorativi persi dai genitori 5,09 vs 7,61 (-33%); la frequenza degli eventi avversi non è risultata diversa. L'analisi dei costi per trattare l'episodio (che includevano il costo del montelukast, dell'uso di farmaci concomitanti, delle risorse sanitarie e del tempo lavorativo perso) ha dimostrato un risparmio di 133 dollari australiani a favore del montelukast. Infine il gruppo che assumeva l'antileucotriene ha presentato rispetto a quello placebo uno score dei

sintomi (definito come la media del punteggio totale di ciascun episodio) statisticamente più basso (37 vs 43) durante gli episodi. Esso rappresentava il totale del punteggio ottenuto dai singoli fattori (intensità e frequenza della tosse notturna e diurna, del broncospasmo, della mancanza di respiro e dell'attività disturbata). L'analisi nei diversi sottogruppi (età, sesso, storia familiare di asma e di rinite allergica, numero di episodi nell'anno precedente) non ha dimostrato differenze statisticamente significative fra i 2 gruppi.

Quanto precisa è stata la stima dell'effetto del trattamento?

La precisione dei risultati ottenuti può essere valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza intorno al valore stimato: nel caso del singolo evento secondario risultato più favorevole al montelukast (le visite non programmate presso il curante) gli IC 95% degli Odds Ratio delle differenze fra i 2 gruppi risultano ampi (il numero di episodi che è necessario trattare per evitare una visita dal medico può infatti variare da un minimo di 7 ad un massimo di 85) testimonianza soprattutto della relativa rarità dell'evento stesso.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

Sono state considerate tutte le possibili conseguenze cliniche di rilievo?

Sì, la frequenza delle visite dal medico curante, di quelle dallo specialista, i ricoveri, le visite al Pronto Soccorso, lo score dei sintomi, la quantità dei broncodilatatori e del cortisone per os usati al bisogno, rappresentano le variabili più importanti per valutare la gravità di un episodio di asma. Non sono stati invece forniti dati sull'aderenza dei pazienti allo schema terapeutico previsto, un aspetto che mi sembra fondamentale, ma che è stato trascurato dagli Autori.

Qual è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio del trattamento sperimentale?

Se esaminiamo l'analisi dei costi si direbbe favorevole al montelukast, ma sul piatto della bilancia bisognerebbe anche considerare le preferenze del bambino e dei loro genitori relativamente a questo tipo di intervento e la valutazione dell'entità dei risultati raggiunti, che potrebbe essere considerata diversa dal singolo medico e dal singolo paziente.

Questi risultati possono essere applicati alla mia pratica clinica?

Per rispondere a questa domanda bisogna verificare se i bambini che siamo soliti visitare per questi problemi avrebbero potuto essere arruolati nello studio. Osservando la tabella 1 dell'articolo originale che definisce le caratteristiche dei soggetti arruolati la risposta è sì, bambini simili, di età media 4 anni che soffrono di asma intermittente da circa 2 anni, che perdono circa 5 giorni di scuola all'anno, che non fanno uso di farmaci di "prevenzione" tra un episodio e l'altro ne contiamo numerosi nel nostro ambulatorio.

CONCLUSIONI

Robertson, et al. con il loro studio⁷ hanno dimostrato come un breve ciclo di montelukast iniziato ai primi segni di asma su iniziativa dei genitori è in grado di produrre una riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie acute, dello score dei sintomi e una diminuzione dei giorni di scuola e di lavoro persi, in bambini affetti da asma intermittente. Quello che ci dobbiamo chiedere è quale sia l'entità del risultato raggiunto (gli stessi autori lo definiscono modesto). Ci troviamo infatti di fronte a un gruppo di bambini che per l'80% ha un'età compresa fra 2 e 5 anni (in media 4), affetti da asma episodico (3 episodi/anno di broncospasmo o di URI che generalmente provoca asma durante lo studio): gli investigatori hanno dovuto trattare 12 pazienti simili con il montelukast, anziché con il placebo, per un totale di 30 giorni circa in 12 mesi, per riuscire ad evitare una visita presso il medico curante in un anno. Non è stato possibile invece, con questa strategia, ridurre il rischio di eventi più importanti come il ricovero in ospedale o le visite in Pronto Soccorso, quando consideriamo i pazienti che hanno avuto necessità di usufruire di almeno una singola risorsa sanitaria non programmata. La modestia dell'effetto ottenuto dal montelukast è dimostrata anche dalla mancata

riduzione della quantità di broncodilatatori utilizzati e della durata degli episodi acuti. Il miglioramento dello score è di incerto significato clinico visto che il punteggio utilizzato non risulta sia stato precedentemente validato. Se osserviamo poi il risultato raggiunto sui giorni di scuola e di lavoro perduti osserviamo come questi bambini nell'anno precedente l'arruolamento avevano perso 5 giorni di scuola all'anno e i loro genitori 5 giorni di lavoro. Grazie al montelukast alla fine dello studio i bambini del gruppo attivo hanno continuato a perdere sempre 5 giorni all'anno di scuola e i loro genitori 5 giorni di lavoro, anche se i pazienti del gruppo di controllo non sono andati a scuola per più giorni (7 gg), così come i loro genitori al lavoro (7.61 gg).

Segnalo inoltre alcuni punti che mi hanno lasciato perplesso, perché possono aver introdotto dei "bias":

- gli Autori non hanno definito chiaramente il numero di pazienti persi al follow-up e non hanno analizzato tutti i pazienti nei rispettivi gruppi (Intention-to Treat-Analysis), avendo in quest'ultimo caso eliminato i risultati relativi a coloro che non avevano ricevuto alcun trattamento;
- nella Tabella 1 dell'articolo originario, che descrive le caratteristiche di partenza, si nota come i due gruppi non fossero perfettamente bilanciati, perché il gruppo attivo presentava, con frequenza statisticamente superiore, eczema e rinite stagionale;
- è stato utilizzato uno score dei sintomi non validato in precedenza;
- non sono stati definiti i criteri di esclusione, neppure nel supplemento online, che descrive più in particolare la metodologia usata. Segnalo infine che sono passati due anni dalla sottomissione del manoscritto alla sua pubblicazione sul Blue Journal e il conflitto di interesse di gran parte degli investigatori, che viene dettagliatamente esplicitato alla fine dell'articolo.

Bisogna infine ricordare che studi precedenti avevano dimostrato come i cortisonici inalatori somministrati a bassi dosaggi per tempi prolungati, nell'asma intermittente scatenato dalle flogosi virali, non erano stati in grado di ottenere nessuna riduzione del numero di episodi di riacutizzazione di broncospasmo⁸.

Bibliografia

- van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC, Welliver RC. Increased production of INF-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-36.
- Oommen A, Grigg J. Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze. *Eur Respir J* 2003;21:149-154.
- Barnes NC, Smith LJ. Physiological effects of the leukotrienes in humans. In: Drazen JM, Dahlen SLTH, editors. *Five-lipoxygenase products in asthma*. New York: Marcel Dekker;1998.pp 193-245.
- Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6-to 14 year-old children: a randomised, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-86.

- Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomised, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
- Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:528-33.
- Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, Lee AJ, Turner J, Sant M. Short-course montelukast for intermittent asthma in children. *Am J Respir Crit care Med* 2007;175:323-29.
- McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001107.