

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Ottobre 2008

numero 8

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Il montelukast non è efficace nel ridurre il wheezing post-bronchiolite nei bambini dei primi due anni di vita

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-RSV-bronchiolitis in children

Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, Jun 26. [Epub ahead of print]

DOMANDA

Nei bambini di 3-24 mesi di età che sono stati ricoverati per bronchiolite da RSV, la terapia con montelukast è efficace nel ridurre la frequenza e la gravità dei successivi episodi di broncospasmo?

INTRODUZIONE

La bronchiolite rappresenta la più frequente infezione delle basse vie respiratorie nei bambini dei primi due anni di vita; di origine virale, è spesso causata dal Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) e è caratterizzata da rinite, tachipnea, broncospasmo/rantoli, uso dei muscoli accessori e alitamento delle pinne nasali¹; può presentarsi in forme di diversa gravità e è causa di ricovero nell'1-2% dei casi². Molti pazienti, superata la fase acuta, vanno poi incontro, nei mesi e negli anni successivi, a episodi di bronco ostruzione caratterizzati da tosse e/o wheezing³: non è chiaro se sia la risposta immunitaria al VRS che alteri la funzionalità delle vie aeree e aumenti il rischio di asma o sia la preesistente risposta immune o la meccanica delle vie aeree a determinare la suscettibilità che predispone a una risposta più grave nei confronti del VRS⁴. Poiché sono stati osservati livelli elevati di cisteinil leucotrieni nel liquido di lavaggio bronco alveolare e nelle secrezioni nasali di pazienti in fase acuta di bronchiolite^{5,6}, è stato ipotizzato che farmaci in grado di inibire queste sostanze, come il montelukast, potrebbero svolgere un'azione preventiva nei confronti del wheezing ricorrente: e uno studio randomizzato eseguito sul "campo", condotto alcuni anni fa dallo stesso autore del trial che andiamo ora a commentare, Hans Bisgaard, sembrava proprio dimostrare una certa efficacia protettiva⁷, anche se era stato eseguito su un campione meno numeroso di bambini rispetto a quello della ricerca attuale⁸ e con un

follow-up di sole 4 settimane. Per questi limiti gli investigatori hanno voluto ora verificare se questi risultati potessero venir confermati in un nuovo SCR (Studio Clinico Randomizzato) su un numero cospicuo di pazienti, seguiti per un periodo prolungato.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

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

Sì. L'assegnazione dei pazienti è avvenuta in modo "casuale", utilizzando una lista generata da un computer, non consultabile da parte del personale dello studio, se non dopo la fine della raccolta dei dati. Sono stati arruolati pazienti di età media 7,6 mesi (range 2-23 mesi), che erano stati ospedalizzati per il loro primo o secondo episodio di bronchiolite (RSV positiva) diagnosticata da un medico e che presentavano almeno due dei seguenti sintomi: frequenza respiratoria ≥ 40 /min, tosse, broncospasmo, rantoli udibili e/o ronchi e retrazioni toraciche. 979 bambini (maschi 58%) appartenenti a 118 centri in 6 continenti, reclutati dal luglio 2003 all'ottobre 2006 e ricoverati per ≥ 24 ore, o per < 24 ore, ma con uno Score Respiratorio di gravità ≥ 5 (su una scala da 0 a 8) (punteggio assegnato alla tosse, al broncospasmo, ai ronchi/rantoli udibili, alle retrazioni della parete toracica, alla frequenza respiratoria, alla saturazione di ossigeno) sono stati randomizzati a ricevere:

- I Gruppo (n= 327): montelukast granuli da 4 mg, 1 b/die per os;
- II Gruppo (n= 324): montelukast granuli da 8 mg, 1 b/die per os;
- III Gruppo (n = 328): placebo, granuli, 1 b/die per os

Per il primo periodo di 4 settimane, seguito da un successivo II periodo di mantenimento di 20 settimane. Sono stati esclusi quei pazienti i cui sintomi riferibili alla bronchiolite superavano gli 8 giorni dalla loro comparsa e quelli che avevano sofferto > 1 episodio di bronchiolite prima di quel ricovero.

IL FOLLOW-UP È STATO COMPLETO?

No. Solo il 76% dei pazienti ha portato a termine lo studio. Le perdite sono state cospicue e dovute a diversi motivi (reazioni avverse 12%, ritiro del consenso 24%, perdita del contatto al follow-up 32%). Quando uno studio ottiene un risultato positivo, si consiglia sempre, valutandolo, di essere prudenti e di eseguire un'analisi dello scenario peggiore, in cui si ipotizza che i pazienti esclusi e appartenenti al gruppo che ha ottenuto il risultato migliore siano andati tutti male e che quelli esclusi e appartenenti al gruppo che ha ottenuto il risultato peggiore siano andati tutti bene. Applicando questo scenario, quando le perdite al follow-up $> 20\%$, il risultato

perde inevitabilmente purtroppo di significatività. Ma è possibile applicare lo stesso principio (e considerare il trial poco attendibile) anche in questo caso in cui i risultati, finali sono non significativi?

TUTTI I PAZIENTI SONO STATI ANALIZZATI NEI RISPETTIVI GRUPPI DI RANDOMIZZAZIONE?

Questa domanda serve a verificare se l'analisi degli esiti sia stata eseguita secondo il principio ITT (*Intention-To-Treat*), che include tutti i soggetti indipendentemente dall'aver assunto la terapia o portato a termine lo studio; in questo modo si realizza una situazione simile a quella del mondo reale, dove non tutti i pazienti aderiscono al trattamento; prendere in considerazione solo coloro che hanno perfettamente aderito al trattamento (analisi "per protocollo") darebbe una visione eccessivamente ottimistica degli effetti dell'intervento, non corrispondente alla vita di ogni giorno.

Gli autori nel capitolo *Statistical Analysis* avvertono che in effetti le analisi sono state realizzate su tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno 1 dose del farmaco oggetto dello studio e per i quali era disponibile almeno una misurazione di efficacia.

È stata eseguita anche un'analisi post-hoc (i dati sono stati ricercati quando lo studio era già terminato per variabili che quindi non erano state specificate a priori), per quanto riguarda la percentuale di giorni liberi da sintomi in un sottogruppo dei pazienti con sintomi più persistenti nelle ultime 2 settimane del primo periodo di osservazione [quelli che presentavano una percentuale di giorni liberi da sintomi $< 30\%$ (< 4 gg) nelle prime due settimane di trattamento] e in quelli con sintomi meno persistenti. Il potere dello studio è stato adeguato e la Minima Differenza considerata clinicamente rilevante, per quanto riguarda l'evento primario (la % dei giorni liberi da sintomi durante il primo periodo), che avrebbe dimostrato la superiorità del montelukast sul placebo, era stata fissata dagli autori nell'ordine dell'8%.

I GRUPPI ERANO SIMILI ALL'INIZIO DELLA SPERIMENTAZIONE?

In uno Studio Clinico Randomizzato (SCR) è necessario controllare se qualche differenza nelle caratteristiche di partenza dei due gruppi possa aver influenzato i risultati. In questo caso i 3 gruppi risultavano statisticamente simili per quanto riguarda le loro principali caratteristiche di partenza [età, sesso, gruppo razziale, % dei pazienti RAST positivi, % di soggetti che restavano ricoverati ≥ 24 ore (94%), che avevano avuto bisogno di ossigenoterapia (94%) e di terapia con corticosteroidi (23%)].

A ECCEZIONE DELL'INTERVENTO SPERIMENTALE, I GRUPPI SONO STATI TRATTATI IN MODO UGUALE?

Sì. Tutti i bambini potevano assumere ipatropium e/o epinefrina prima o durante il ricovero; circa alla metà dei pazienti

randomizzati veniva consentito di utilizzare i corticosteroidi durante l'ospedalizzazione. Inoltre un trattamento con cortisonici orali ≤ 1 mese poteva essere somministrato durante entrambi i periodi di trattamento. Infine i pazienti potevano utilizzare, per tutta la durata del trial, i beta-agonisti a breve durata d'azione per la cura dei loro sintomi respiratori e l'uso di ossigeno e liquidi per via endovena a giudizio del curante.

I PAZIENTI, I MEDICI E IL PERSONALE ADDETTO ALLA SPERIMENTAZIONE, ERANO CIECHI RISPETTO AL TRATTAMENTO ASSEGNATO?

Lo studio viene riferito effettuato in doppio cieco: sia gli investigatori che i valutatori degli eventi e gli stessi pazienti erano all'oscuro del tipo di terapia somministrata. Purtroppo non vengono forniti però particolari in merito.

QUALI SONO I RISULTATI? QUANTO GRANDE È STATO L'EFFETTO DEL TRATTAMENTO?

Evento primario: nel complesso nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3 gruppi è stata riscontrata per quanto riguarda la percentuale dei giorni liberi da sintomi (quelli in cui i genitori avevano segnato su di un diario l'assenza di tosse sia durante il giorno, sia durante la notte, broncospasmo e aumento di frequenza del respiro) nel primo periodo di trattamento durato 4 settimane (*Tabella 1*).

Eventi secondari: nessuna differenza alla fine del primo periodo di osservazione (4 settimane) nella percentuale di giorni liberi da bronchiolite (un giorno senza sintomi diurni e notturni, senza l'uso dei broncodilatatori, senza l'utilizzo di risorse mediche aggiuntive); nessuna differenza nei 3 gruppi, né alla fine del primo né del secondo periodo di trattamento (4+20 settimane), neppure per quanto riguarda: 1) la percentuale di pazienti che andavano incontro a una riacutizzazione [definita come ≥ 1 giorno con sintomi respiratori, che richiedevano una prestazione medica non prevista (visita medica, visita in PS, ricovero, o un trattamento con cortisonici sistemici o inalatori)]; 2) la percentuale di giorni liberi da tosse; la percentuale di giorni senza utilizzo dei beta agonisti; 3) la percentuale di pazienti che dovevano assumere cortisonici sistemici (*Tabella I*).

Nell'analisi "post hoc" (l'ipotesi non aveva quindi preceduto l'analisi) il 31% dei pazienti in montelukast (4 mg e 8 mg, insieme) e il 24% di quelli in placebo (differenza significativa) erano liberi da sintomi durante la seconda metà del primo periodo [Odds Ratio = 1.36 (IC 95% DA 1,01 A 1,81)].

Tabella 1. Esiti primari e secondari al termine del I e del II periodo di trattamento

Montelukast 4 mg

(n=315)

Montelukast 8 mg

(n=319)

Placebo

I periodo (4 settimane)			
% di giorni liberi da sintomi	39	39	37
% di giorni liberi da bronchiolite	34	34	33
% giorni liberi da tosse	41	42	40
% di giorni senza utilizzo di beta agonisti	64	66	66
I + II periodo (4 + 20 settimane)			
% di giorni liberi da sintomi	61	61	58
% di giorni liberi da bronchiolite	58	58	56
% pazienti con riacutizzazione	31	32	33
%			

22

19

19

Infine nessuna differenza statisticamente significativa è stata riportata fra i due gruppi che assumevano il montelukast a diversi dosaggi e il gruppo placebo per quanto riguarda le principali reazioni avverse.

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: gli autori però riportano questa informazione solo per quanto riguarda l'evento primario, non per quelli secondari per i quali viene trascritta solo la media e la Deviazione Standard degli eventi.

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

Sono state considerate tutte le possibili conseguenze cliniche di rilievo?

Sì, la percentuale di giorni liberi da sintomi, quella dell'uso dei broncodilatatori, la necessità di utilizzare cortisonici e di utilizzare le risorse sanitarie (ricovero, visita medica non prevista) rappresentano i più importanti marker del controllo della malattia. Ci sarebbe piaciuto anche una valutazione della Qualità della Vita e del giudizio dei genitori sull'efficacia del trattamento.

QUAL È IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICIO E COSTO- BENEFICIO DEL TRATTAMENTO SPERIMENTALE?

Non è stata fatta un'analisi dei costi, ma per quanto riguarda il rapporto rischio-beneficio non è favorevole al montelukast, dato che tutti i principali esiti raggiunti sono risultati non significativi.

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. E osservando la tabella 1 dell'articolo originale che definiscono le caratteristiche dei soggetti arruolati la risposta è sì, bambini simili ne contiamo nel nostro ambulatorio, anche se i sintomi respiratori che poi essi hanno sviluppato nel follow-up ci sembrano particolarmente persistenti (presenti in media nel 40% dei giorni, dopo un mese dal ricovero).

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano come il montelukast, somministrato a due differenti dosaggi (4 mg e 8 mg) non è efficace nel ridurre i sintomi respiratori post-bronchiolitici in bambini di 3-24 mesi, né durante un periodo iniziale di 4 settimane, né in quello successivo più prolungato di 20 settimane. Questi esiti negativi sono diversi da quelli raggiunti in precedenza da un altro trial condotto dallo stesso Bisgaard⁷, che in 130 bambini di età 3-36 mesi, ricoverati per bronchiolite, aveva ottenuto con il montelukast, rispetto al placebo, un aumento dei giorni liberi da sintomi (22% vs 4%), in un periodo di 4 settimane, successivo all'ospedalizzazione. Lo studio precedente e quello attuale non sono però esattamente sovrapponibili: il primo⁷ non prevedeva l'uso di steroidi, mentre nel secondo (8) circa il 25% dei pazienti riceveva cortisonici durante la degenza e poteva assumere steroidi orali durante tutto il periodo di follow-up. Inoltre in generale i bambini del primo studio⁷ avevano sintomi respiratori post-bronchiolitici più persistenti (percentuale di giorni liberi da sintomi durante le prime due settimane 17% vs 29%). L'analisi post-hoc, eseguita su di un gruppo di pazienti con sintomi più persistenti ($\leq 30\%$ di giorni liberi da sintomi nelle prime 2 settimane di trattamento), sembrerebbe mostrare un certo effetto positivo del trattamento sperimentale, ma non avendo gli investigatori definito questo sottogruppo prima dell'inizio dello studio, questo risultato deve essere accolto con cautela e dovrà essere confermato in futuro.

Infine, se l'evento primario (la percentuale dei giorni liberi da sintomi) fornisce una misura della persistenza della malattia, non è chiaro quanto essa correli poi con la sua gravità.

Bibliografia

- American Academy of paediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118:1774-93.
- Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. Am Fam Physician 2004;69:325-30.
- Hederson J, Hilliard TN, Sheriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis

- before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:386-92.
- Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S76-82.
 - Kim CK, Koh JY, Han TH, Kim Do K, Kin BI, Koh. Increased levels of BAL cysteinyl leukotrienes in acute RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2006;95:479-85.
 - Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, Krystpfok 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.
 - Bisgaard H; Study Group on montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
 - Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-RSV-bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008 Jun 26 [Epub ahead of print].