

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Gennaio 2009

numero 1

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Il montelukast somministrato al momento del ricovero in ospedale per bronchiolite non è efficace nel ridurre la durata della degenza e l'entità dei sintomi

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia, Asolo (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@alice.it

Riferimento: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. *Pediatrics* 2008;122:e1249-55.

DOMANDA

Nei bambini di età < 2 anni ricoverati in ospedale per bronchiolite acuta, il montelukast è più efficace del placebo nel ridurre la durata della degenza e la gravità dei sintomi?

METODI

Disegno: studio randomizzato controllato (SRC) a due gruppi paralleli, con partecipanti scelti a blocchi di 4 e stratificati per età (> 3 vs < 3 mesi), in base a una tabella di numeri random generata da un randomizzatore online.

Occultamento della lista di randomizzazione: il foglio con lo stato di assegnazione veniva mantenuto celato in buste sigillate.

Cecità: doppio cieco (gli investigatori, gli infermieri, i genitori dei pazienti). I due prodotti (intervento e placebo) avevano lo stesso aspetto e sapore ed erano contenuti in bustine identiche. Il medico che decideva le dimissioni era all'oscuro di quale gruppo appartenesse il paziente.

Periodo di follow-up: lo studio durava per tutta la durata del ricovero in ospedale (in media 4 giorni e mezzo, max 6 giorni).

Sede: 2 centri universitari in Israele.

Partecipanti: 53 bambini di età > 4 settimane e > 2 anni (età media $3,8 \pm 3,5$ mesi, 55% maschi, 11% con storia familiare di asma, 77% positivi per RSV), affetti dal primo episodio di sintomi respiratori della durata < 4 giorni, caratterizzati da una fase prodromica di rinorrea e tosse, seguita da almeno due dei seguenti segni: retrazioni intercostali, tachipnea, broncospasmo o rantoli. Venivano esclusi coloro che avevano già avuto un precedente ricovero in ospedale per malattia

respiratoria, o che avevano assunto farmaci anti-asmatici prima di questo episodio, o cortisonici in qualsiasi forma durante la malattia attuale, o che soffrivano di una malattia cardiopolmonare, o si presentavano con grave insufficienza respiratoria, che necessitava di respirazione assistita.

Intervento

Alla sera del ricovero in ospedale i bambini ricoverati sono stati randomizzati a ricevere:

1. I gruppo (24 pazienti): montelukast 4 mg in granuli contenuti in una bustina.
2. II gruppo (31 pazienti): placebo, costituito dallo stesso eccipiente del trattamento attivo (mannitolo, idrossipropil cellulosa e magnesio stearato).

La terapia veniva continuata in mono somministrazione serale durante tutti i giorni fino al momento delle dimissioni.

Eventi considerati

L'evento primario considerato è stato la durata di permanenza in ospedale, in giorni. Gli eventi secondari erano rappresentati dalle variazioni dello score clinico secondo Wang¹ (Tabella 1), dal tempo trascorso fino a che i bambini erano "pronti per essere dimessi dal punto di vista medico" (non ricevevano più ossigenoterapia da 10 ore, non avevano se non minime retrazioni intercostali e si nutrivano in modo adeguato, senza necessità di somministrazione di fluidi ev), dal numero di trattamenti addizionali, degli eventi avversi e dalle modifiche dei livelli di citochine nel liquido di lavaggio nasale, fra il momento del ricovero e le dimissioni. La compliance veniva verificata da un infermiere, mediante la conta delle bustine assunte dai partecipanti.

Follow-up dei pazienti

Il 96% ha completato lo studio. È stata eseguita l'analisi *intention to treat* (ITT), che prevede la valutazione dei dati di tutti i pazienti, secondo il loro gruppo di appartenenza, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno completato lo studio e che abbiano o meno assunto la terapia.

PRINCIPALI RISULTATI

Non è stata documentata alcuna differenza significativa fra il gruppo di bambini che aveva assunto montelukast e quello placebo riguardo la durata del ricovero in ospedale e riguardo il momento in cui si considerava il bambino pronto dal punto di vista medico per essere dimesso (Tabella 2). Lo score clinico in partenza rispettivamente 7,7 vs 7,2 (su di un max previsto di 12) si è ridotto maggiormente al momento delle dimissioni nel gruppo placebo vs montelukast (4,8 vs 6,1), ma questa differenza non era significativa. Nessuna differenza fra i due gruppi neppure nel rapporto interleukina 4/IFN-gamma (indice indiretto del rapporto Th2/Th1) e nei livelli di citochine.

Score	FR*	Wheezing	Retrazioni	Condizioni generali
0	< 30	nessuno	nessuna	normali
1	30-45	Alla fine dell'esprio o udibile solo con lo stetoscopio	Solo intercostali	
2	46-60	Intero esprio o udibile all'esprio senza stetoscopio	Anche tracheo-sternali	
3	> 60	Udibile durante l'insprie e l'esprio senza stetoscopio	Gravi con alitamento pinne nasali	Irritabile/letargico/scarsa alimentazione

* Frequenza respiratoria/min.

Evento	MLK (n=24)	Placebo (n=31)	p
Numero di giorni di degenza	4,65 ± 1,97	4,63 ± 1,88	NS
Pronti per essere dimessi dal punto di vista medico (gg)	3,52 ± 1,77	3,42 ± 1,22	NS
Score clinico	6,1 ± 2,4	4,8 ± 2,2	NS

Reazioni avverse

Nessuna differenza significativa fra i 2 gruppi.

CONCLUSIONI

Il montelukast somministrato nella fase acuta della bronchiolite non è efficace nel ridurre la durata del ricovero e la gravità dei sintomi.

COMMENTO

Questo è il primo SCR (Studio Clinico Randomizzato), che valuta l'efficacia del montelukast in granuli nella bronchiolite acuta, somministrato durante il ricovero. Il razionale del suo impiego risiede nel fatto che questo farmaco svolge un'attività antagonista nei confronti dei cisteinil leucotrieni, che, rilasciati durante l'infezione da VRS, presentano in questa malattia livelli significativamente elevati^{2,3} e sono in grado di determinare ostruzione bronchiale, edema della mucosa, infiltrazione eosinofila e di aumentare l'iper reattività bronchiale⁴. Inoltre, la bronchiolite da VRS è associata ad un profondo sbilanciamento delle concentrazioni di citochine con un deficit della risposta Th1 e un eccesso di quella Th2⁵, situazione che potrebbe contribuire al futuro sviluppo di asma.

Lo studio di Amirav *et al.*⁶ dimostra che in questa situazione il montelukast non svolge alcun ruolo positivo. L'unica perplessità sulla validità di questi risultati risiede nel fatto che gli autori non ci forniscono gli intervalli di confidenza dei risultati trovati, cosa che avrebbe permesso una miglior valutazione della precisione della stima e dell'effettivo potere dello studio di individuare una possibile differenza fra i 2 gruppi di partecipanti.

Bibliografia

- Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:106-9.
- Volovitz B, Welliver RC, de Castro G, Krystofic 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.

- Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:555-8.
- Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001;107:381-90.
- Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:633-9.
- Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122:e1249-55.