

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Febbraio 2009

numero 2

OCCHIO ALL'EVIDENZA

L'utilizzo episodico della budesonide e del montelukast nei bambini dell'età prescolare con wheezing intermittente non è in grado di aumentare la proporzione dei giorni liberi da sintomi

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35.

DOMANDA

Nei bambini di età fra 1 e 5 anni affetti da wheezing intermittente di entità moderata, la budesonide e il montelukast somministrati ai primi segni di malattia respiratoria acuta, sono in grado di ridurre la frequenza, la durata e la gravità degli episodi di broncospasmo ricorrente?

METODI

Disegno: Studio Randomizzato Controllato (SRC) a tre gruppi paralleli (proporzione 2:2:1), in blocchi di 5, stratificato per centro, per età (12-23 mesi e 24-59 mesi) e per positività/negatività per Indice Predittivo di Asma modificato secondo Guilbert (API)¹.

Occultamento della lista di randomizzazione: un programma di assegnazione dei trattamenti basato sul web consentiva di mantenere celata la lista.

Cecità: doppio cieco (gli investigatori, le infermiere, i genitori dei pazienti). I prodotti attivi (budesonide in soluzione e il montelukast in bustine) erano identici ai due corrispondenti placebo, come aspetto e sapore.

Periodo di follow-up: lo studio è durato 12 mesi.

Sede: 5 Centri di Medicina e di Pediatria degli Stati Uniti.

Partecipanti: 238 bambini di età tra 12 e 59 mesi (età media 35 mesi, 65% maschi, 23% appartenenti a minoranze etniche, 47% Skin Prick Test positivi per pneumoallergeni, 25% affetti da eczema, 45% con asma in uno dei genitori, 61% con Indice Predittivo per Asma positivo), che avevano sofferto di ≥ 2 episodi di broncospasmo associati a malattia delle

vie respiratorie nel corso dell'ultimo anno (almeno uno era avvenuto < 6 mesi prima e almeno uno era stato documentato da un medico). Gli episodi dovevano essere di intensità tale da richiedere almeno o 2 visite mediche urgenti (in Pronto Soccorso o dal curante) per wheezing acuto nell'ultimo anno o 2 episodi di wheezing per i quali erano stati prescritti cortisonici orali oppure 1 episodio che aveva richiesto la visita medica urgente + 1 episodio che aveva necessitato l'uso di steroidi orali. Venivano esclusi coloro che nell'ultimo anno avevano ricevuto > 6 cicli di cortisonici orali o che avevano avuto > 2 ricoveri per wheezing o che avevano utilizzato farmaci per il controllo dell'asma (cortisonici inalatori, antileucotrieni, DSCG/nedocromil, teofillina) ≥ 4 mesi cumulativi o nelle due settimane precedenti l'arruolamento; i nati prematuri < 36 settimane, coloro che presentavano altre importanti malattie polmonari o non polmonari, reflusso gastro-esofageo in trattamento medico o che facevano uso di antibiotici per la sinusite o che avevano avuto gravi episodi di wheezing a rischio della vita. Venivano esclusi anche quei bambini i cui genitori durante il periodo di osservazione di 2 settimane precedenti la randomizzazione avevano compilato il diario dei sintomi in $< 80\%$ dei giorni, quelli che dovevano fare uso attuale di farmaci per il controllo dell'asma, quelli in cui lo score per l'utilizzo del salbutamolo, per il wheezing, per la difficoltà respiratoria, per la tosse notturna, per i sintomi di asma che interferivano con le attività era ≥ 1 o coloro il cui score per la tosse diurna era > 2 su una media di 4 o più giorni alla settimana. La scala per ogni singolo punteggio prevedeva 0 = nessun problema, 1 = molto lieve, 2 = lieve, 3 = moderato, 4 = grave, 5 = molto grave.

INTERVENTO

Dopo aver completato un periodo di run-in/osservazione di 2 settimane i bambini sono stati randomizzati a ricevere:

I gruppo (96 pazienti): budesonide sospensione (Pulmicort respules) 1 mg X 2/die per via inalatoria + placebo (dell'antileucotriene) X 1/die in granuli contenuti in una bustina per os.

II gruppo (95 pazienti): montelukast bustine (Singulair) 4 mg X 1/die in granuli per os + placebo (dello steroide inalatorio) X 2/die per via inalatoria.

III gruppo (47 pazienti): terapia convenzionale + placebo (dello steroide inalatorio) X 2/die per via inalatoria + placebo (dell'antileucotriene) X 1/die per os

X 7 giorni al primo segno di ogni malattia acuta del tratto respiratorio (MAR) che si manifestasse nell'arco dei 12 mesi successivi. I genitori venivano istruiti a individuare la presenza di un episodio di MAR, che poteva essere predittivo di wheezing, secondo un protocollo educativo di comportamento personalizzato, che veniva loro offerto all'inizio e

riproposto durante le visite di controllo, effettuate 4 settimane dopo la randomizzazione e poi ogni 8 settimane. I segni più importanti di allarme, segnalati ai genitori erano la tosse, i problemi con il respiro e i “rumori” al torace.

I farmaci per via inalatoria venivano somministrati con il nebulizzatore pneumatico (PariLC plus, ditta Midlothian, Va), usando una mascherina aderente al volto o un boccaglio a seconda dell'età.

Tutti i pazienti ricevevano in corso di episodio di MAR una terapia convenzionale con salbutamolo spray (180 µgr per trattamento) tramite aerochamber con maschera o salbutamolo sospensione (2,5 µgr per trattamento) X 4 volte al giorno, mentre erano svegli (+ al bisogno) per le prime 48 ore, seguito da salbutamolo al bisogno nei giorni successivi.

Il cortisone orale (prednisolone) era a disposizione nella casa dei pazienti e veniva somministrato, alla dose di 2 mg/kg/die X 2 gg e poi 1 mg/kg/die X altri 2 giorni (totale gg di trattamento = 4), se i sintomi non miglioravano dopo 3 trattamenti con salbutamolo eseguiti ogni 15' o se il bambino aveva bisogno di eseguire con il salbutamolo > 6 trattamenti con il nebulizzatore o > 12 puff al giorno per > 24 ore o se presentava tosse o broncospasmo moderato-grave per almeno 5 giorni negli ultimi 7 giorni o infine a discrezione del medico.

EVENTI CONSIDERATI

L'evento primario considerato è stato la proporzione dei giorni liberi da episodi durante il periodo dello studio (definiti come giorni senza tosse, broncospasmo, difficoltà respiratoria, interferenza con le attività giornaliere o risvegli durante il sonno, giorni in cui non venivano utilizzate risorse sanitarie a causa del wheezing, come visite non programmate, visite urgenti, visite in PS o in ospedale, né somministrati farmaci per il controllo dell'asma, a parte quelli previsti dallo studio), così come registrato sul diario compilato dai genitori (*Pediatric Asthma Caregiver Diary*). Gli eventi secondari erano rappresentati da: lo score complessivo di gravità dei sintomi (media della somma degli score parziali del broncospasmo, della tosse, dell'interferenza con le attività e della difficoltà respiratoria) e quello delle sue singole componenti valutate giornalmente nei 14 giorni successivi all'inizio dell'assunzione, in corso di MAR, dei farmaci ed espressi come Area sotto la Curva; il momento in cui era necessario iniziare il primo ciclo di cortisonici orali e il numero totale di cicli eseguiti; il numero di episodi di broncospasmo; i giorni di

lavoro persi dai genitori a causa degli episodi stessi; il punteggio della Qualità della Vita dei genitori; il numero di visite non programmate a causa del broncospasmo (ambulatoriali presso il curante, di PS); la velocità di crescita e la frequenza delle reazioni avverse.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Il 7.6% dei pazienti ha interrotto precocemente lo studio per propria volontà (per la maggior parte si è trattato di perdite al follow-up), mentre il 12.6% è stato escluso dagli investigatori per fallimento terapeutico (definito tale quando si avevano o 4 cicli di somministrazione di cortisonici orali o il ricovero o l'intubazione per wheezing o le convulsioni ipossiche o gravi eventi avversi legati ai farmaci dello studio). Coloro che si trovavano in questa situazione ricevevano in aperto 0.5 mg di budesonide X 1/die X 6 settimane e venivano poi inviati al curante per il proseguo delle cure. Il 9.2% dei bambini non ha ricevuto il trattamento previsto (per la maggior parte perché non ha mai avuto sintomi associati a flogosi delle vie respiratorie). In totale quindi il 20% dei bambini non ha concluso il trial e quasi il 10% non ha mai utilizzato i farmaci dello studio. Gli Autori dichiarano comunque di aver eseguito l'analisi “Intention To Treat” (ITT), per quanto riguarda l'esito primario, avendo riportato i dati di tutti i pazienti tranne uno, indipendentemente dal fatto che avessero o meno assunto la terapia o portato a termine la sperimentazione.

PRINCIPALI RISULTATI

I 3 gruppi hanno presentato alla fine dei 12 mesi un numero simile di episodi di malattia respiratoria acuta per partecipante (montelukast 3.4, budesonide 3.7, terapia convenzionale 3.6). I kit con i farmaci dello studio sono stati utilizzati nel 95% degli episodi di infezione delle vie respiratorie e i diari clinici compilati per l'89% dei giorni.

Non è stata documentata alcuna differenza significativa fra i 3 gruppi nella percentuale dei giorni liberi da episodi (tabella 1), neppure diversificando i pazienti in base allo stato di avere o meno un Indice Predittivo per l'Asma positivo. Nessuna differenza significativa neppure riguardo il numero di cicli di cortisonici orali assunti, l'uso delle risorse sanitarie (visite in PS, visite dal curante, ricoveri), la velocità lineare di crescita, la Qualità della vita (Tabella 2).

Esiti	MLK (n=95)	BUD (n=96)	CONC (n=47)	p
n. gg liberi da episodi (media)	73%	76%	74%	NS

MLK = Montelukast, BUD = Budesonide, CONV = terapia convenzionale.

Evento	MLK	BUD	CONV	p
Numero di cicli di cortisone per os/partecipante	1	0.7	0.9	NS
Momento in cui è stato eseguito il 1° ciclo di cortisone per os (in gg)	292	354	292	NS
Utilizzo delle risorse sanitarie: pazienti con ≥ 1 visita “urgente” o in PS	54.8%	53.7%	55.6%	NS
Ricoveri	6.4%	2.1%	8.5%	NS
n. visite “urgenti” e in PS/partecipante	1.5	1.1	1.6	NS
Qualità della Vita (modifica score totale PACQLQ)	-0.11	-0.04	-0.03	NS
Crescita in cm	7.9	7.8	7.5	NS

Valori corretti in base al gruppo di età (12-23 mesi, 24-59 mesi), allo stato dell'Indice Predittivo dell'Asma e al centro dello studio.

I gruppi montelukast e budesonide, rispetto alla terapia con-

Evento	MLK	BUD	CONV
Area sotto la Curva Score di difficoltà respiratoria	4.2	4.2	6.7

Tale risultato è stato ottenuto nel sottogruppo di pazienti API positivo, ma non in quello API negativo. Nel primo: score della difficoltà respiratoria, espresso dall'Area sotto la Curva, budesonide -48%, montelukast -40.3%; score dell'interferenza con le attività AUC BUD -43.6%, MLK -53.7%, score del broncospasmo AUC diminuito significativamente solo in MLK.

REAZIONI AVVERSE

Nessuna differenza significativa fra i 3 gruppi.

CONCLUSIONI

La budesonide e il montelukast somministrati ai primi segni di infezione respiratoria acuta, in bambini dell'età prescolare con wheezing ricorrente non sono in grado di diminuire la frequenza dei giorni liberi da sintomi, il numero di cicli di cortisone per os e l'uso delle risorse sanitarie, rispetto ad una terapia convenzionale con salbutamolo, anche se inducono una modesta, seppur significativa riduzione dello score dei sintomi in coloro che presentano un Indice Predittivo per Asma positivo.

COMMENTO

Molti pediatri raccomandano l'uso episodico di steroidi inalatori nel bambino dell'età prescolare, da somministrare ai primi segni di flogosi delle vie respiratorie, per prevenire il wheezing, che è spesso associato nei soggetti predisposti, alcuni suggeriscono il montelukast. Come dimostrato dallo studio di Bacharier et al² nessuno dei due interventi riesce, rispetto alla terapia convenzionale fatta di nebulizzazioni con salbutamolo, ad aumentare la proporzione di giorni liberi da sintomi o a ridurre la necessità di utilizzare i cortisonici orali o a diminuire l'utilizzo delle risorse sanitarie (visite urgenti e in PS e ricoveri) o a migliorare la Qualità della Vita. La popolazione di bambini oggetto di questo trial soffriva di broncospasmo ricorrente di intensità moderata (in media ciascun partecipante aveva avuto nell'ultimo anno 1 visita in PS e 4 visite "urgenti" presso il curante a causa del wheezing). Gli autori riferiscono di aver ottenuto comunque alcuni esiti positivi, perché coloro che facevano uso di budesonide o di montelukast presentavano una riduzione della gravità dei segni di difficoltà respiratoria e della limitazione delle attività abituali in confronto alla terapia convenzionale, nei 14 giorni successivi all'inizio della terapia con questi due farmaci, assunti in associazione alla comparsa di malattia respiratoria acuta.

venzionale, hanno invece presentato una significativa riduzione del punteggio complessivo dei sintomi e di alcune delle sue singole componenti, nell'intervallo di 14 giorni successivi all'inizio della terapia con i farmaci, assunti in occasione della comparsa di ogni malattia respiratoria acuta (tabella 3).

Questo effetto era evidente però solo in coloro che avevano un Indice Predittivo per l'Asma positivo. Gli investigatori ipotizzano pertanto che questo particolare sottogruppo di pazienti [caratterizzato dall'aver avuto ≥ 4 episodi di wheezing, di cui almeno 1 diagnosticato da un medico, + almeno 1 dei criteri maggiori (storia nei genitori di asma, dermatite atopica diagnosticata da un medico, sensibilizzazione allergica ad almeno 1 allergene) o almeno due dei criteri minori (sensibilizzazione a latte, uova o arachidi, wheezing non correlato con i raffreddori, eosinofili $> 4\%$)], ad alto rischio di sviluppare asma, potrebbe trovare beneficio clinico dal trattamento episodico con steroidi inalatori o con antileucotrieni, ai primi segni di infezione respiratoria acuta. Un simile traguardo va accolto con cautela, perché se in termini relativi il miglioramento delle singole componenti degli score sono risultate del 40%-54%, in termini assoluti appare modesto e di incerto significato clinico, dal momento che il punteggio medio dei sintomi complessivi (nell'Area sotto la Curva) all'acme dell'infezione respiratoria acuta era "appena" di 1.3-1.5 su di un massimo di 5.

Sulla validità interna dello studio pesano comunque alcuni punti interrogativi: 1) si hanno poche notizie su come sia avvenuta la randomizzazione e l'occultamento della lista, che potrebbero essere stati anche non del tutto corretti, dal momento che i gruppi si sono trovati sbilanciati per alcune importanti caratteristiche come la presenza di una più alta percentuale di maschi nel gruppo budesonide e in quello montelukast e la maggior morbidità precedente nel sottogruppo positivo, rispetto quello negativo per Indice Predittivo di Asma. Il primo ha infatti avuto rispetto al secondo, nell'anno prima dell'arruolamento, un più alto numero di episodi di wheezing che richiedevano l'uso del salbutamolo (3.8 vs 3.), di visite in PS (1.3 vs 0.5) e di numero di cicli di corticosteroidi orali (51 vs 45): tutte queste differenze potrebbero aver introdotto dei «bias» (distorsioni) di selezione; 2) si è avuta una percentuale maggiore di drop-out nel gruppo montelukast rispetto al gruppo che ha assunto la terapia convenzionale (12.6% vs 2.1%), situazione che potrebbe aver in qualche modo anch'essa influenzato gli esiti; 3) l'aver selezionato, grazie alla fase di run-in, una popolazione di pazienti altamente complianti (coloro che non dimostravano di riempire il diario clinico non venivano randomizzati), fa ritenere ben difficilmente replicabili nella vita reale di ogni giorni i pochi risultati positivi trovati; 4) last, but not least l'alto numero di pazienti per i quali non si hanno a disposizione dati completi: infatti all'8% dei partecipanti che è andato perduto non per volontà degli investigatori, si devono aggiungere altri 12%, ritirati dagli autori per fallimento terapeutico: nell'insieme mancano dunque dati relativi al 20% della popolazione originale, una soglia oltre la quale molti studiosi non considerano più attendibili i risultati.

Difficilmente infatti i modesti eventi secondari positivi trovati, reggerebbero all'Analisi dello Scenario Peggior, quello in cui si immagina che tutti i pazienti persi nel gruppo attivo abbiano avuto un esito negativo e tutti quelli persi del gruppo convenzionale un esito positivo. Bacharier et al in realtà dichiarano che tutti i pazienti sono stati computati nell'analisi finale, indipendentemente dall'aver o meno concluso il trial. Ma come è stato possibile eseguire l'ITT se non si conoscono i risultati delle visite al follow-up fino al termine? In casi analoghi gli investigatori si «erano giustificati» dichiarando di aver trattato i «missing data» come «missing at random», facendo conto che essi erano andati come la media di cui conoscevano l'esito finale. Bacharier et al non riferiscono di aver adottato questo metodo, ma che altro avrebbero potuto fare? Si è trattato in ogni caso di un'operazione legittima? Ultima considerazione: peccato che gli investigatori non abbiano usato la budesonide con lo spray e il distanziatore, anziché con il nebulizzatore, forse i risultati avrebbero potuto essere diversi.

Bibliografia

- Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szefer SJ. The prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and educational network. *Control Clin Trials* 2004;25:286-310.
- Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Bloomberg GR, Morgan WJ, Paul IM, Guilbert T, Krawiec M, Covar R, Larsen G, Mellon M, Moss MH, Chinchilli VM, Taussig LM, Strunk RC, for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122;1127-35.