

I cortisonici inalatori sono più efficaci del montelukast nell'asma lieve-moderato dei bambini dell'età scolare

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@alice.it

Titolo originale: The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis.

Autori: Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ.

Rivista: *Arch Dis Child*, published online November 27, 2009 doi: 10.1136/adc.2009.169177.

Tipo di studio: Revisione Sistemática.

Domanda

I cortisonici inalatori (CSI) sono più efficaci del montelukast (MLK) nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni che richiedono l'uso degli steroidi sistemici nei bambini dell'età scolare e negli adolescenti con asma persistente lieve e moderato?

METODI

Fonte dei dati: MedLine (dal 1966 al novembre 2009), Embase (dal 1980 al novembre 2009) e il Registro Centrale Cochrane degli Studi Controllati.

Selezione degli studi e valutazione: Studi Clinici Randomizzati (SCR), paralleli o cross-over, senza restrizione di lingua, che, in bambini di età < 18 anni con diagnosi clinica asma da almeno 6 mesi, confrontavano l'effetto degli steroidi inalatori con il montelukast o con gli steroidi inalatori + il montelukast (la dose di CSI non doveva venir modificata durante il periodo dell'intervento) somministrati per almeno 4 settimane. Non sono stati presi in considerazione trial in forma di abstract. Ogni studio è stato valutato indipendentemente da ciascuno dei 2 revisori utilizzando lo score di Jadad che prevede un punteggio da 0 a 5 ottenuto, ottenuto rispondendo alle seguenti domande:

- lo studio viene descritto come randomizzato ? (1=sì; 0=no)
- lo studio viene descritto come doppio cieco ? (1=sì; 0=no)

- esiste una descrizione di coloro che si sono ritirati o che hanno abbandonato lo studio ?

(1=sì; 0=no)

- Il metodo della randomizzazione è stato ben descritto ed è appropriato ? (1=sì; 0=no)

- il metodo del doppio cieco è stato ben descritto ed è appropriato ? (1=sì; 0=no)

È stato dedotto un punto ciascuno se la randomizzazione o il mascheramento risultavano inappropriati.

Eventi considerati: primario: la frequenza delle riacutizzazioni di asma definite come peggioramento dei sintomi che richiedeva l'utilizzo dei cortisonici sistemici; secondari: la funzionalità polmonare finale (FEV 1) e la sua modifica tra l'inizio e la fine del trattamento, il Picco di Flusso finale al mattino, le modifiche nell'utilizzo del salbutamolo, le modifiche dello score dei sintomi, la frequenza dei ricoveri dovute alle riacutizzazioni, la conta finale degli eosinofili, la frequenza di tutte le cause di ritiro dallo studio e di ritiro dovuto a riacutizzazioni, l'incidenza delle reazioni avverse e l'aderenza al trattamento.

Principali risultati

Sono stati inclusi nella Revisione Sistemática 18 studi (3757 bambini). 13 trial confrontavano i CSI vs il MLK, 3 i CSI vs CSI + MLK e 2 testavano 3 protocolli (CSI vs MLK vs CSI + MLK). 7 studi utilizzavano la budesonide, 4 il beclometasone, 5 il fluticasone e 2 il triamcinolone. L'età media dei pazienti era di 9 anni, il 63% erano maschi, con un FEV 1 basale medio dell'81% rispetto al valore normale predetto. Soltanto uno studio includeva bambini di età < 8 anni (da 2 a 8 anni) e utilizzava il nebulizzatore per somministrare il CSI. Tutti gli altri trial includevano bambini di età fra 5 e 18 anni e usavano spray predosati o inalatori a polvere secca. 8 studi sono risultati di elevata qualità metodologica (score di Jadad ≥ 4). 6 studi sono stati sponsorizzati dalle ditte che producevano i farmaci in oggetto.

Evento primario

CSI vs MLK

I dati disponibili relativi a 7 studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con CSI presentavano, rispetto a quelli sottoposti a terapia con MLK, una significativa riduzione della frequenza di riacutizzazione di asma che richiedevano l'utilizzo di cortisonici sistemici (Tabella 1). Attraverso un'analisi di sensibilità gli autori hanno verificato che il risultato era indipendente dalla durata del trattamento, dalla qualità metodologica degli studi e dall'essere o meno questi studi sponsorizzati.

Tabella 1. Frequenza evento primario

Evento	% pazienti			
	CSI	MLK	RRR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Riacutizzazione d'asma che richiedeva l'uso di cortisone sistemico	21.3%	25.6%	17% (da 4% a 28%)	24 (da 13 a 110)

Legenda: CSI = cortisonici inalatori, MLK = montelukast, RRR = Riduzione del Rischio Relativo, NNT = Number Needed To Treat (con i relativi Intervalli di Confidenza al 95%), ricavati dai dati dell'articolo utilizzando il software Confidence Interval Analysis vers 2.1.2.

CSI vs CSI + MLK

Al contrario non è stata trovata alcuna differenza significativa nella frequenza delle riacutizzazioni d'asma tra i bambini che assumevano CSI e quelli che utilizzavano i CSI + MLK: RRR = 47% (IC 95% da -174 a 90). Questo risultato deve però essere preso con prudenza dal momento che si basa sull'analisi di solo 2 studi, per giunta statisticamente eterogenei fra di loro.

Eventi secondari

CSI vs MLK

12 studi hanno dimostrato come la funzionalità polmonare finale (% del FEV 1 predetto) dei pazienti che ricevevano CSI era significativamente più alta di coloro che venivano trattati con il MLK : Differenza Media Ponderata 2.07 (IC 95% da 1.20 a 2.94) $p = 0.0001$. Inoltre i bambini in trattamento con steroidi inalatori dimostravano anche un significativo maggior aumento del FEV 1 [Differenza Media Standardizzata 0.17 (IC 95% da 0.02 a 0.33, $p = 0.03$)] e del Picco di flusso del mattino. Nessuna differenza invece fra i due gruppi per quanto riguarda la frequenza delle reazioni avverse e dei ricoveri in ospedale dovuti a riacutizzazioni.

CSI vs CSI + MLK

L'aggiunta di MLK agli steroidi inalatori era equivalente all'uso dei cortisonici inalatori da soli per quanto riguarda tutti gli eventi secondari (analisi eseguita su un numero esiguo di studi).

CONCLUSIONI

Nei bambini dell'età scolare e negli adolescenti con asma persistente lieve-moderato gli steroidi inalatori sono più efficaci del montelukast nel prevenire le riacutizzazioni gravi che richiedono l'utilizzo dei cortisonici sistemici.

DISCUSSIONE

La Revisione Sistemática con meta-analisi di Castro-Rodriguez e Rodrigo arriva a **due conclusioni importanti** dal punto di vista pratico per il trattamento a lungo termine del bambino dell'età scolare con asma persistente lieve-moderato: 1) i cortisonici inalatori sono più efficaci del montelukast (minori riacutizzazioni, miglior funzionalità polmonare); 2) l'aggiunta del montelukast non porta a ulteriori benefici clinici nei pazienti non ben controllati dai soli cortisonici inalatori. Per quanto riguarda il primo aspetto possiamo osservare come sia necessario trattare 24 pazienti con cortisonici inalatori, anziché con l'antileucotriene per riuscire a

evitare in uno di essi una riacutizzazione grave che richieda la somministrazione di cortisone sistemico. Un risultato forse non eclatante rispetto al NNT di 7 raggiunto dagli steroidi inalatori rispetto al placebo nei bambini dell'età prescolare con wheezing o asma ricorrente¹, ma molto simile al NNT di 22 raggiunto dal confronto LABA (beta 2 agonisti long acting) + CSI vs CSI². La superiorità degli CSI vs il montelukast è stata ottenuta anche per le misure di funzionalità polmonare e per gli altri indici marker di un buon controllo dell'asma (uso del salbutamolo, score dei sintomi, ritiri dovuti a riacutizzazioni), senza alcuna differenza nell'incidenza di reazioni avverse e con una simile aderenza al trattamento, sia nel breve che nel lungo termine (> 24 settimane). Si deve però anche notare che molte differenze riscontrate negli esiti secondari appaiono statisticamente significative, ma di scarsa rilevanza clinica.

In accordo alle principali Linee Guida Internazionali nei bambini e negli adolescenti con asma persistente che non ottengono un buon controllo della loro malattia con basse dosi di steroidi inalatori, si suggerisce di aggiungere un beta 2 agonista long acting o un antileucotriene. Queste raccomandazioni derivano soprattutto da studi eseguiti in pazienti adulti o adolescenti e sembrerebbero smentite dalle conclusioni di questa revisione, in cui si dimostra come l'aggiunta del montelukast agli steroidi inalatori non porti ad alcun beneficio clinico significativo né per quanto riguarda gli esiti primari né per quelli secondari. In questo caso gli autori tengono però a precisare che l'analisi è stata eseguita solo su 2 studi per giunta con statisticamente eterogenei fra di loro e dovranno essere confermati da successivi trial futuri.

Bibliografia

1. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with metaanalysis. *Pediatrics* 2009; 123: e519-25.
2. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:9-19.