

*Nei bambini con asma non ben controllato l'associazione di steroide inalatorio + beta 2-long-acting è più efficace dell'antileucotriene nel migliorare la funzionalità polmonare e nel ridurre il rischio di riacutizzazioni.*

Daniele Radzik Pediatra di famiglia Asolo (TV) dradzik@alice.it

**Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: a prospective, randomized double-blind, double-dummy, parallel-group study.**

Maspero J, Guerra F, Cuevas F, Gutierrez JP, Soto-Ramos M, Anderton S, Mechali D, Chan R, Pedersen S. Clin Ther 2008; 30-1492:1504. PEACE Study (Paediatric Asthma Control Evaluation).

**DOMANDA**

Nei bambini di età fra 6 e 14 anni, affetti da asma non ben controllato ed in monoterapia solo con il broncodilatatore a breve durata d'azione, le somministrazioni di salmeterolo/fluticasone o di montelukast sono ugualmente efficaci nel migliorare la funzionalità respiratoria e nel ridurre il rischio di riacutizzazioni ?

**METODI**

**Disegno:** Studio Randomizzato Controllato (SRC) a due gruppi paralleli (intervento attivo vs altro intervento attivo).

**Occultamento della lista di randomizzazione:** nessuna informazione.

**Cecità:** doppio cieco (gli investigatori e i pazienti), doppio-dummy ("doppio inganno", si adotta questa tecnica quando i due farmaci che vengono confrontati sono somministrati tramite forme farmaceutiche riconoscibili o attraverso vie diverse es. inalatoria/per os); pertanto si ricorre all'utilizzo di due diversi placebo: ogni paziente riceve il farmaco per cui è stato randomizzato e il placebo corrispondente al farmaco che non viene utilizzato.

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

**Sede:** 23 centri ospedalieri in America Latina e 4 centri in Turchia. I bambini venivano reclutati negli ambulatori.

**Partecipanti:** 548 bambini di età tra 6 e 14 anni (età media 9 anni, 61% maschi, 84% ispano-americani, 54% con malattia che durava da 5 a 10 anni, PEF medio 217 L/min), affetti da  $\geq 6$  mesi da asma bronchiale diagnosticata secondo i criteri dell'American Thoracic Society, con FEV<sub>1</sub> compreso fra 55% e 80% (media 73%) del valore predetto, con una reversibilità dello stesso  $\geq 12\%$  e che non stavano assumendo alcun farmaco di tipo "profilattico", ma soltanto beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione. I pazienti dovevano inoltre essere in grado di utilizzare il misuratore di Picco di Flusso, di effettuare i test spirometrici e dimostrare (registrandolo su di un diario) di utilizzare il salbutamolo a causa dei loro sintomi per almeno 4 giorni negli ultimi 7 giorni del periodo di run-in, a cui venivano sottoposti X 2 settimane (in media ciascuno presentava una % in partenza di giorni liberi da asma del 16%, di notti senza risvegli del 67%). Venivano esclusi coloro che erano stati ricoverati o avevano ricevuto un ciclo di cortisonici sistemici nei 3 mesi precedenti (o  $\geq 3$  cicli negli ultimi 6 mesi) o avevano assunto steroidi inalatori nell'ultimo mese o antileucotrieni nelle ultime 2 settimane o avevano avuto qualsiasi tipo di infezione respiratoria (incluso sinusite ed otite) negli ultimi 14 giorni o durante il run-in o quelli che presentavano un FEV<sub>1</sub> < 55 % del valore predetto o che avevano una qualsiasi malattia importante compresa la varicella.

## **Intervento**

I bambini che soddisfacevano questi criteri di inclusione alla fine dei 15 giorni di run-in, sono stati randomizzati a ricevere :

1. Il gruppo (281 pazienti): salmeterolo/fluticasone con dispositivo a polvere secca (Seretide Diskus 50/100 µgr, GlaxoSmithKline) 1 spruzzo X 2/die + 1 compressa masticabile di placebo X 1 volta al giorno.
2. Il gruppo (267 pazienti): 1 cpr masticabile di montelukast (Singulair Merk) da 5 mg (simile per apparenza, odore e sapore al placebo) + 1 spruzzo X2/die di placebo somministrato con il Diskus .

X 12 settimane.

## **Eventi considerati**

I pazienti venivano valutati dopo 2, 4, 8 e 12 settimane di trattamento. L'evento primario era rappresentato dalla differenza, fra i 2 gruppi, tra l'inizio e la fine del trattamento nelle modifiche del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) del mattino, registrate mediante apparecchio TruZone (Trudell Medical International, London Ontario, Canada), prima di assumere i medicinali quotidianamente a casa su di un diario (veniva riportato il valore più alto di 3 prove). Gli eventi secondari erano costituiti dalle differenze fra la prima e la dodicesima settimana fra le variazioni: dei valori di FEV<sub>1</sub> ottenuti fra le ore 6 e le 10, seguendo le modalità suggerite dalla European Respiratory Society e dall' American Thoracic Society (i pazienti dovevano non aver assunto salbutamolo da almeno 6 ore e i farmaci dello studio da almeno 10 ore prima del test); dei livelli dello score dei sintomi diurni (misurati su di una scala progressiva da 0 = nessun sintomo a 5 = sintomi che causavano fastidio e alteravano lo svolgersi delle normali attività) e di quelli notturni (registrati su di una scala da 0 = nessun sintomo a 3 = sintomi tali da far sì che il bambino o il genitore restavano svegli per la maggior parte della notte) e di quelli delle 24 ore (somma degli score diurni + notturni); altri esiti erano costituiti dalle differenze nella percentuale di settimane di asma (rispetto all'intero periodo dello studio) in cui il paziente risultava ben controllato (nessun risveglio dovuto all'asma, nessuna riacutizzazione o visita in Pronto Soccorso, nessuna reazione avversa alle medicine, che provocasse un cambiamento nella terapia + la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 criteri: score dei sintomi > 1 in < 3 giorni, uso di broncodilatatori a breve durata < 3 giorni, valore del PEF del mattino ≥ 80% del predetto ogni giorno), da quelle dei punteggi della Qualità della Vita dei genitori (ottenuti tramite il questionario PACQLQ) e dei bambini (tramite il questionario PAQLQ); dalle differenze nella frequenza degli eventi avversi e delle riacutizzazioni di asma (definite dalla presenza di ≥ 1 delle seguenti condizioni: un peggioramento dell'asma che richiedeva una visita in Pronto Soccorso o il ricovero in ospedale, una visita non programmata dal medico o un contatto con esso che esitava in un trattamento cortisonico orale, parenterale o inalatorio o in un trattamento con salbutamolo per aerosol, l'utilizzo di ≥ 12 puff di salbutamolo in 24 ore o di ≥ 10 puff per due giorni consecutivi). La compliance al trattamento veniva documentata contando il numero di dosi rimaste nell'inalatore e di compresse che venivano restituite durante le visite di controllo.

## **Follow-up dei pazienti**

L'8% dei pazienti (n=41) non ha completato lo studio (18 nel gruppo salmeterolo/fluticasone, 23 in quello montelukast; fra questi ultimi 7 si sono ritirati a causa di una riacutizzazione della loro asma). Gli autori non hanno eseguito le loro analisi secondo il principio "Intention To Treat" (ITT), che prevede il computo dei dati di tutti i pazienti secondo il gruppo per il quale sono stati randomizzati, indipendentemente dall'aver o meno completato lo studio o assunto i farmaci.

## PRINCIPALI RISULTATI

Alla fine delle 12 settimane di trattamento il gruppo salmeterolo/fluticasone ha registrato, rispetto a quello montelukast, un aumento significativamente maggiore del Picco di Flusso del mattino (tabella 1), già riscontrabile dopo la prima settimana, ma ancor più evidente dopo la quinta, quando la curva dell'antileucotriene, a differenza di quella della combinazione dei 2 farmaci, raggiungeva un plateau.

I pazienti che assumevano salmeterolo/fluticasone presentavano anche, rispetto a coloro che erano in terapia con montelukast, durante i 3 mesi dello studio, un rischio più che dimezzato di avere almeno una riacutizzazione di asma ed avevano 20% di probabilità in più di rimanere liberi da esacerbazioni (tabella 2). Coloro che assumevano la combinazione dello steroide inalatorio + beta 2 long acting godevano inoltre di una percentuale significativamente maggiore di settimane con un buon controllo dell'asma in rapporto all'intero periodo dello studio [SFC 83.3%, MON 66.7%, differenza assoluta 16.7% (IC 95% da 8.3 a 16.7)], di giorni liberi da sintomi (il 79.3% del gruppo SFC vs il 66.1% del gruppo MON dimostrava  $\geq 50\%$  di giorni liberi), mentre la percentuale di notti senza risvegli è migliorata in entrambi i gruppi, ma senza differenze significative fra di essi.

La maggior parte dei pazienti ha assunto al termine del trial  $\geq 80\%$  delle medicine prescritte (l'87% del gruppo SFC, l'84% di quello MON).

**Tabella 1 Differenze fra i 2 gruppi nei valori di Picco di Flusso del mattino (evento primario) dopo 12 settimane di trattamento.**

Evento	SFC (n= 281)	MON (n=267)	Differenza (IC 95%)	p
Variazioni PEF (l/min)*	<b>+ 45.8</b>	<b>+ 28.7</b>	<b>+ 17.6 (da 9.23 a 25.08)</b>	<b>&lt; 0.001</b>

Legenda: SFC = salmeterolo/Fluticasone, MON = montelukast, \* valore medio corretto.

**Tabella 2 Principali eventi secondari**

Evento	SFC	MON	RRR (IC 95%)	NNT (IC)
pazienti con $\geq 1$ riacutizzazione d'asma	<b>10.3%</b>	<b>23.2%</b>	<b>56% (da 33 a 70)</b>	<b>8 (da 6 a 15)</b>
			<b>IRB (IC 95%)</b>	
Pazienti senza riacutizzazioni al giorno 84	<b>89.6%</b>	<b>74.8%</b>	<b>20% (da 10 a 30)</b>	<b>7 (da 5 a 12)</b>

Legenda: RRR = Riduzione Relativa del Rischio (con Intervalli di Confidenza al 95%), IRB = Incremento Relativo del Beneficio, NNT = Number Needed To Treat, calcolati dai dati dell'articolo utilizzando il programma Confidence Interval Analysis 2.1.2.

### Punteggio della Qualità della Vita

Entrambi i gruppi hanno raggiunto al termine dello studio modifiche degli score PAQLQ e PACQLQ più ampie della minima differenza ritenuta importante ( $\geq 0,5$ ). La differenza era significativamente a favore del SFC vs MON relativamente al PAQLQ [0.54 (IC 95% da 0.06 a 1.02)], ma non relativamente al PACQLQ [0.09 (IC 95% da -0.12 a 0.30)].

### *Reazioni avverse*

Un'analoga proporzione di pazienti nei 2 gruppi ha riferito un evento avverso SFC 55% vs MON 57%, il più comune dei quali è risultato essere la cefalea (SFC 23%, MON 27%). Solo 5 reazioni nel gruppo SFC e 6 in quello MON (3 riacutizzazioni d'asma che hanno provocato il ritiro dei pazienti dallo studio) sono state considerate dagli investigatori correlate ai due farmaci, nessuno delle quali grave.

### **CONCLUSIONI**

La somministrazione di salmeterolo/fluticasone mediante Diskus è più efficace del montelukast nel riportare sotto controllo l'asma (quando questa non lo sia) in bambini dell'età scolare, in terapia solo con broncodilatatori a breve durata d'azione.

### **COMMENTO**

In questo gruppo di pazienti con asma persistente, non ben controllato (i pazienti avevano il 16% di giorni liberi da sintomi, 1/3 delle notti con risvegli, score dei sintomi 24 ore 2.3 su 5, FEV medio 73% del valore predetto con reversibilità del 26%), il trattamento con salmeterolo/fluticasone tramite Diskus ha dimostrato di essere più efficace del montelukast in cpr per os nel migliorare la funzionalità polmonare e nel ridurre il rischio di riacutizzazioni durante i 3 mesi di durata dello studio. In realtà si è trattato di un confronto ad armi impari, dal momento che le linee guida GINA (1) prevedono nel loro approccio a step progressivi, che se i sintomi non sono ben controllati con i beta 2 agonisti a breve durata d'azione, debbano essere inseriti preferenzialmente prima gli steroidi inalatori o in alternativa, come seconda opzione, gli antileucotrieni e poi, se ancora non fosse sufficiente, viene suggerito di passare ai broncodilatatori long-acting + cortisonici inalatori (in pazienti di età  $\geq 5$  anni). La superiorità della combinazione appare comunque più impressionante in termini relativi (SFC dimezza rispetto al MON il rischio di avere una o più riacutizzazioni) che assoluti (è necessario trattare 7 pazienti con SFC anziché MON per riuscire ad evitare in uno di questi una ricaduta dei sintomi acuti d'asma durante i 3 mesi dello studio). Rimangono comunque alcune perplessità sull'impostazione di questo studio (2) : 1) nulla ci viene detto sulle modalità di randomizzazione e se siano state adottate delle precauzioni per mantenere occulta la lista di assegnazione; 2) manca un gruppo placebo per cui non è possibile valutare l'efficacia in termini assoluti dei singoli medicinali messi a confronto; 3) la presenza del conflitto di interesse che può aver influenzato i risultati: una delle ditte produttrici del salmeterolo/fluticasone ha finanziato questo trial, ha inserito un dipendente e due ex dipendenti nella sua progettazione e conduzione, si è occupata dell'organizzazione del doppio dummy ed infine ha supportato alcuni degli investigatori con somme di denaro a vario titolo.

### **Bibliografia**

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Md: National Institutes of Health (NIH); 2007. NIH publication n° 02-3659.
2. Maspero J, Guerra F, Cuevas F, Gutierrez JP, Soto-Ramos M, Anderton S, Mechali D, Chan R, Pedersen S. Clin Ther 2008; 30-1492:1504. Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: a prospective, randomized double-blind, double-dummy, parallel-group study.