

Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children.

Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, Loeys T, Noonan G, Gaile S, Smugar SS and Polos PG. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:511–517.

Razionale e scopo dello studio

Alcuni lavori pubblicati dal 1997 ad oggi hanno dimostrato in adulti, e in bambini (1), che il Montelukast possiede, in trattamenti brevi, un'efficacia protettiva sull'Asma da sforzo; studi effettuati solo su adulti hanno poi documentato che questa efficacia è sovrapponibile a quella del Salmeterolo, il β_2 -stimolante a lunga durata di azione (LABA) più comunemente usato. Fogel e colleghi si sono proposti ora di verificare comparativamente l'effetto protettivo di Montelukast e di Salmeterolo sull'Asma da sforzo in età infantile, durante trattamenti prolungati, oltre che l'effetto sulla responsività ai β_2 -stimolanti a breve durata di azione (SABA) in corso di crisi.

Disegno dello studio

- Multicentrico (i 30 centri che parteciparono, con sede in 3 continenti, non sono stati elencati);
- Durata dello studio: 3 anni;
- Registrazioni: è riportato il numero di registrazione internazionale (clinicaltrials.gov NCT00127166), ed anche il numero di protocollo interno dell'azienda farmaceutica che ha concepito e finanziato lo studio (Merck 911);
- Studio randomizzato: la schedula di assegnazione ai due gruppi di intervento fu generata tramite computer. La randomizzazione avveniva dopo 4 settimane di *run-in* durante le quali i pazienti ricevevano solo i prodotti placebo (per aerosol e in compresse masticabili)
- Il mascheramento delle liste di randomizzazione è descritto piuttosto brevemente (*Numbered inhalers and bottles were used to implement allocation*);
- Modalità in doppio cieco (pazienti, genitori, personale medico e non medico coinvolto) e doppio "dummy" (cecità per quanto riguarda sia la somministrazione di aerosolterapia che quella di terapia orale); vedi Box 1;
- Modello **cross-over** a due periodi di 4 settimane ognuno, con intervallo di wash-out di 2 settimane; vedi Box 2.

BOX 1

Quando si confronta una sostanza da assumere oralmente con una da assumere per altra via, ad esempio aerosolica, è necessario ricorrere ad un doppio inganno (**double-dummy**, letteralmente doppio-stupido): due gruppi di pazienti ricevono sia una sostanza per via orale che una per via aerosolica, ma senza sapere quale delle due sia la forma attiva e quale placebo. Questa tecnica è obbligatoria in caso di diversa via di somministrazione o quando appare difficile rendere simili i due farmaci. Il possibile svantaggio di questa tecnica è il rischio di scarsa compliance: aumentando il numero delle somministrazioni infatti la probabilità di ridotta compliance aumenta (2).

BOX 2

Gli studi randomizzati controllati sono spesso disegnati con un modello **cross-over**. In fasi successive, tutti i pazienti dichiarati randomizzabili saranno sottoposti ai due o più interventi che lo studio si propone di mettere a confronto. In questo modo ogni paziente viene a trovarsi nella posizione di controllo di se stesso, riducendosi così l'influenza negativa delle variabili confondenti; viene inoltre a diminuire il numero complessivo dei pazienti da arruolare per il trial, pur rimanendo buona l'efficienza statistica.

Oltre al periodo iniziale di *run-in*, solitamente indispensabile in tutti gli studi di intervento farmacologico, gli studi *cross-over* devono prevedere periodi di *wash-out* fra una fase e l'altra dello studio affinché ogni paziente non si porti dietro nella fase successiva (*carry-over*), gli effetti farmacologici della fase appena precedente, con possibili rilevanti interferenze sui risultati.

Anche l'ordine con il quale i diversi trattamenti vengono somministrati può incidere sui risultati in quanto i pazienti, nel secondo o nel terzo periodo, potrebbero andare incontro ad un maggior numero di eventi indesiderati.

Outcomes

Outcome primario: fu la percentuale massima di riduzione del FEV₁, misurato prima della somministrazione di Salbutamolo (SABA). La numerosità campionaria fu determinata con l'obiettivo di dimostrare la significatività statistica di una differenza nel FEV₁ post-esercizio fisico del 2.4%, con una potenza dell'85% ed un livello di significatività del 95%. Per questo scopo fu calcolato che fosse necessario un campione di 150 individui.

Outcomes secondari

- tempo occorrente per il ritorno al FEV₁ pre-esercizio con uno scarto massimo di -5%;
- massimo recupero (percentuale) del FEV₁ dopo somministrazione di SABA;
- percentuale media di variazione del FEV₁ dopo somministrazione di SABA, rispetto al FEV₁ alla baseline;
- "Area sotto la Curva" (AUC) durante i primi 20 minuti dopo l'inizio dell'esercizio fisico.

Nella Figura 1 del lavoro è possibile vedere un esempio delle modificazioni percentuali del FEV₁ in rapporto con il tempo, nelle varie fasi dell'esercizio fisico, nonché la rappresentazione grafica dell'AUC₀₋₂₀.

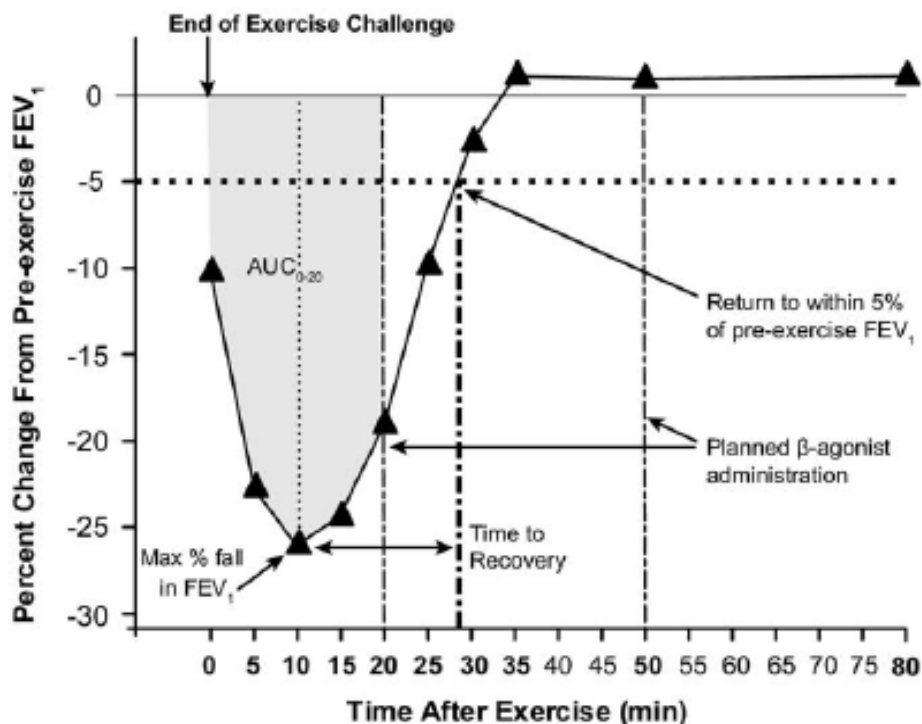


Figure 1. Exercise challenge end points. FEV₁ indicates forced expiratory volume in 1 second.

Fra gli outcomes indagati in via solo preliminare, il più interessante (vedi più sotto nella sezione *Commenti*) è senza dubbio quello relativo alle 3 categorie in cui sono stati suddivisi i pazienti a seconda del grado di diminuzione del loro FEV₁ post-esercizio e prima della prima inalazione di SABA (sotto il 10%, dal 10% al 20% e oltre il 20%), un outcome di natura proporzionale strettamente correlato con quello primario.

Effetti avversi (EA)

Furono registrati gli EA in generale, quelli severi, quelli chiaramente in rapporto causale con il trattamento, e quelli che avevano fatto interrompere la partecipazione allo studio.

Partecipanti, interventi, diagramma di flusso, analisi finale

Nei diversi centri furono individuati 401 soggetti dai 6 ai 14 anni, potenzialmente eleggibili perchè da almeno 1 anno soffrivano di Asma e da almeno 2 mesi facevano regolare uso di corticosteroidi inalatori (gli autori però non specificano a quale dosaggio). Di questi furono arruolati solo i 154 che rispettavano i criteri di inclusione prestabiliti, ovvero un FEV1, in terapia cronica, uguale al 70% o più del valore predetto e un Asma da Sforzo intesa come una caduta del FEV1 del 15% dal pre- al post-esercizio fisico.

Dopo una fase di run-in di 4 settimane durante la quale assumevano soltanto Fluticasone (100 mcg x 2/die), i 154 bambini furono randomizzati a ricevere, per un periodo di 4 settimane, Salmeterolo per inalazione (50 mcg x 2/die) + Placebo di Montelukast oppure Salmeterolo placebo + Montelukast (5 mg la sera). Al termine delle 4 settimane di intervento i pazienti passavano, dopo 2 settimane di *washout*, all'altro tipo di trattamento. Durante il percorso uscirono dal protocollo di studio 9 pazienti, in tempi e per motivi diversi. Nonostante gli autori affermino di aver effettuato una "full analysis data set for evaluation of efficacy" (in linea teorica questa definizione è l'equivalente di "Intention To Treat analysis" o ITT), il numero di pazienti utilizzati per le analisi statistiche finali sarà quello dei pazienti "protocollari", cioè 144 [anche se 154 meno 9 fa 145, e non 144 (?)].

Comunque, una perdita di dati analizzabili di poco superiore al 5%, come in questo caso (5.8%), difficilmente può modificare le conclusioni delle analisi statistiche dei risultati. Per l'analisi ITT vedere il Box 3.

BOX 3 (3)

L'analisi ITT è spesso raccomandata agli autori di trials randomizzati come la meno soggetta a distorsioni (*bias sistematici*). I suoi principi fondamentali sono:

1. gestire i partecipanti al trial nel gruppo della randomizzazione originale, indipendentemente dal trattamento che stanno, attualmente, ricevendo;
2. misurare i risultati provenienti da tutti i partecipanti;
3. includere nelle analisi tutti i pazienti randomizzati.

Mentre il primo di questi principi può essere facilmente applicato, il secondo lo è solo raramente, a causa di un'impossibile misurazione dei dati indipendente dalla volontà dei ricercatori; ciò si verifica più facilmente quando i periodi di follow-up sono lunghi. Di conseguenza, spesso, il terzo principio può essere soddisfatto soltanto grazie a particolari modalità di approssimazione (imputazione) riguardo ai dati perduti. Molti autori tendono a descrivere le loro analisi come ITT, anche quando alcuni dati sono effettivamente mancanti.

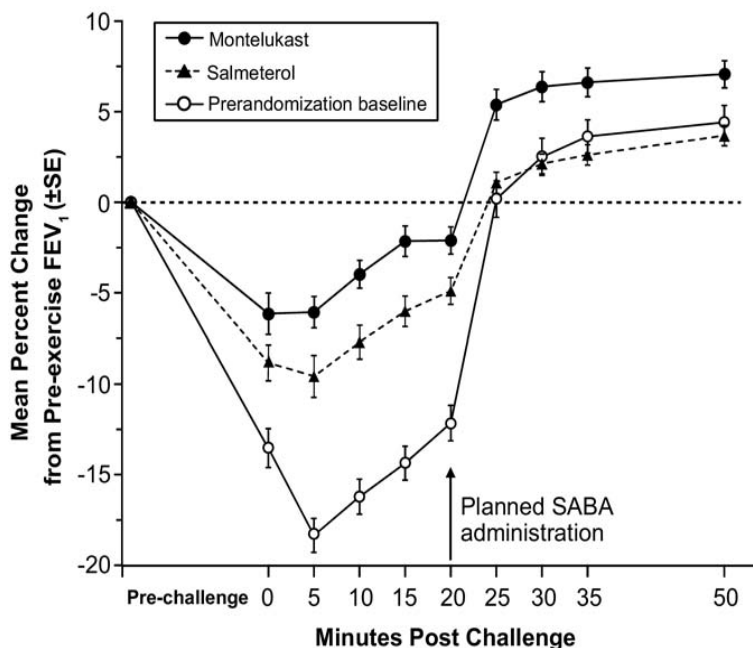
I valori di base del FEV1 pre- e post-esercizio furono misurati durante la fase di *run-in* ed alla fine delle 4 settimane di ogni trattamento. La prova era effettuata con *tapis roulant* e lo sforzo veniva tarato, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, ad un livello sub-massimale dell'80-90%.

Risultati

- A. Nei due gruppi di intervento, la differenza fra il massimo decremento percentuale del FEV1 dopo esercizio e **prima** della prima dose di SABA, fu del **3.2%** a vantaggio del gruppo Montelukast (10.6% MLK vs 13.8% SMT), con un "p" statistico dello **0.009** (*outcome primario*).

- B. Le differenze dell'Area sotto la Curva (AUC₀₋₂₀) furono significativamente a favore del Montelukast (p = 0.006), mentre poco brillante, per quanto presente, fu il vantaggio dimostrato dal Montelukast nel consentire un minor tempo di ritorno ad un valore di FEV1 a -5% rispetto a prima dell'esercizio (p = 0.04).
- C. All'interno del paragrafo *Risultati*, gli Autori inseriscono, a sorpresa e immediatamente dopo l'esposizione riguardante l'outcome primario, un risultato che non era stato preordinato, ovvero il confronto fra le variazioni medie (sempre percentuali) del FEV1 post-esercizio prima della dose di Salbutamolo, valutate nelle 3 popolazioni, pre-randomizzazione, trattata con Montelukast, e trattata con Salmeterolo. D'altro canto, tutti gli outcome predeterminati secondari ed esplorativi si riferivano a modificazioni del FEV1 dopo la dose di Salbutamolo, ma i termini tecnici utilizzati per descrivere questi indicatori d'esito facilmente possono indurre in confusione il lettore. Come documentazione, gli autori decidono di inserire la *figura 3*, che riportiamo, e dalla quale appare evidente come la curva del gruppo Montelukast sia, di fatto, migliore rispetto a quella del gruppo Salmeterolo, in quanto più distante da quella del gruppo alla Baseline. Nell'inserire questa variabile non stabilita a priori, essi evitano di presentare una analisi statistica dei risultati che, del resto, non compaiono nella tabella delle evidenze. Il dubbio che nasce è che questa analisi statistica non ottenesse risultati significativi nella direzione immaginata.

Figura 3



- D. La differenza nella variazione percentuale media dopo la prima dose di SABA si rivelò a favore del Montelukast: + 3.8% (6.5% MLK vs 2.7% SMT), con un "p" statistico inferiore a 0.001.
- E. Interessanti sono poi i dati provenienti dall'analisi preliminare sulle categorie di pazienti: la proporzione di pazienti in terapia con Montelukast risultò superiore a quella dei pazienti in terapia con Salmeterolo soltanto nel sottogruppo con caduta del FEV1 " <10% " (70% MLK vs 30% SMT), mentre nei sottogruppi con caduta "da 10% a 20%" e " > 20% " le proporzioni

erano nettamente invertite (rispettivamente 39% MLK vs 61% SMT, e 27% MLK vs 73% SMT). Gli autori correttamente interpretano questi dati come l'indizio di una migliore efficacia del MLK nel prevenire le reazioni bronco-ostruttive più severe. Forse sarebbe stato più interessante, al fine di meglio interpretare una diversa azione dei due farmaci, conoscere in quale percentuale i pazienti avevano manifestato una caduta sotto il 15% del FEV1 e in quale percentuale una caduta superiore al 15%, in considerazione del fatto che proprio questo è il limite per la definizione di Asma da Sforzo.

- F. Fu riscontrata una sola reazione indesiderata grave in ognuno dei due gruppi e in entrambi i casi era stata causata da sovradosaggio. Le reazioni avverse lievi, non correlate alle terapie, si verificarono in percentuali simili (18.7 MLK e 14.7 SMT).

Commenti

Si tratta del primo lavoro in cui il Montelukast viene paragonato al Salmeterolo nella prevenzione dell'Asma da Sforzo, in età pediatrica e per tempi di somministrazione prolungati.

I risultati descritti appaiono favorevoli all'uso del Montelukast che, rispetto al Salmeterolo, sembra migliorare la broncoreattività post-esercizio fisico, la risposta al broncodilatatore durante le crisi, nonché accorciare il tempo del recupero spontaneo prima del broncodilatatore.

L'analisi critica del lavoro porta alle seguenti considerazioni:

A. Il lavoro, pur randomizzato e in doppio cieco, appare dotato di una **validità interna** discutibile, con due pecche alle quali si è già accennato: la scarsa descrizione delle procedure di mascheramento delle liste di randomizzazione e la mancata analisi finale Intention To Treat.

B. Sulla **validità dei risultati** gravano tre dubbi principali:

- gli autori decidono di utilizzare una Differenza Minima (dell'outcome primario) di dubbia rilevanza clinica, essendo una variazione percentuale del FEV1 di 2.4 punti difficilmente apprezzabile da parte dei pazienti; nell'adulto asmatico è stato infatti dimostrato che variazioni del FEV1 inferiori al 10% non vengono soggettivamente percepite come rilevanti (**4**); l'esito principale del lavoro, ovvero quella differenza statisticamente significativa del 3.6% a favore del Montelukast, rientra in questo ordine, limitato, di grandezze; e la stessa cosa si può dire della differenza rilevata nell'effetto post-SABA (+3.8%).

- le Linee Guida BTS-SIGN sull'Asma (**5**) (anche nel loro recentissimo aggiornamento in vista di pubblicazione nella primavera del 2011), LG notoriamente dotate di una qualità superiore, danno per il Salmeterolo nella prevenzione dell'Asma da Sforzo in età scolare una raccomandazione di grado A, supportata da evidenze di livello 1++, mentre per il Montelukast danno raccomandazioni di grado C, supportate da evidenze di livello 2+. Se i LABA sono a tutt'oggi considerati di prima scelta, va da sé che eventuali lavori deputati nel futuro a confrontarne l'efficacia con il Montelukast dovrebbero, in teoria, sviluppare analisi di tipo proporzionale piuttosto che analisi in cui si sottopone a semplice misurazione un parametro clinico: decidere, ad esempio, di ritenere clinicamente rilevante una differenza nel FEV1 post-esercizio di, per pura ipotesi, 7%, e misurare comparativamente le percentuali di pazienti nei quali i due farmaci hanno effettivamente raggiunto questo risultato. Un approccio di questo tipo è solitamente in grado di dare informazioni più concrete in merito all'efficacia clinica di un intervento farmacologico;

- gli autori, sia con l'esposizione scritta che con l'aiuto di rappresentazioni grafiche, propongono ai lettori un'analisi non prevista di dati favorevoli ad uno dei due farmaci allo studio, in assenza di una loro valutazione su base statistica.

C. Lascia perplessi anche l'esame del paragrafo *Discussione* nel quale l'attenzione del lettore viene sistematicamente spostata sui risultati di lavori precedenti, in adulti, nei quali si era dimostrata l'analogia di efficacia del Montelukast rispetto al Salmeterolo, oppure su lavori che dimostravano i potenziali effetti indesiderati del Salmeterolo o l'induzione di una sua tolleranza nel tempo. La parte di scritto che riguarda direttamente i risultati del trial in oggetto ne viene così ad essere sensibilmente limitata.

D. Infine, il lavoro multicentrico di Fogel e colleghi risulta essere totalmente finanziato dalla ditta produttrice del farmaco Montelukast, e sei dei suoi autori sono, o sono stati, dipendenti della Merck. Molti di essi, per fortuna, dichiarano esplicitamente i propri interessi economici in seno alla ditta farmaceutica in questione. Per questi motivi e per le modalità di conduzione sopra esposte, la pubblicazione di questo studio sulla rivista organo ufficiale dell'American College of Allergy, Asthma & Immunology, lascia perplessi.

Bibliografia

1. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr*. 1998;133:424-428
2. Macchiaiolo M, Marchesi A, Valentini D. I trucchi del mestiere - Parte I - Double dummy e studi di non inferiorità. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2008;3:33-35
3. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. www.cochrane.org/training/Cochrane-handbook (ultimo accesso 24/08/2010)
4. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14(1):23-7.
5. www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf (ultimo accesso 24/08/2010)