

Valovirta E. , Boza ML. , Robertson CF et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:518–526.

Razionale e Scopo

Gli episodi ricorrenti di Asma dei bambini in età prescolare, in genere scatenati da infezioni virali acute delle vie respiratorie e non IgE-mediati, rappresentano un problema dal punto di vista diagnostico e terapeutico quando la loro frequenza è elevata. La profilassi a lungo termine con Montelukast (MLK) di questi bambini affetti da “viral wheezing”/“transient wheezing” è attualmente raccomandata solo come opzione di seconda scelta, dopo i Corticosteroidi Inalatori, dalle maggiori Linee Guida che si sono interessate all’argomento. Di recente però sono stati pubblicati due studi [1,2] a sostegno della possibile efficacia del MLK somministrato in coincidenza con l’evento patologico acuto; un altro studio poi ne sostiene l’efficacia per somministrazioni continuative [3].

Un gruppo di Autori, finlandesi cileni e statunitensi (con il quale hanno collaborato specialisti di tutto il mondo) ha concepito il presente lavoro per meglio verificare le suddette ipotesi; di questi autori ben sei, sul totale di dieci, erano alle dirette dipendenze dell’industria farmaceutica che sovvenzionava per intero il trial.

Popolazione e metodi

Si è trattato di uno **studio multicentrico**, svolto in 111 sedi sparse in tutto il mondo (quattro centri italiani); nonostante questo sono stati necessari quasi 3 anni per il raggiungimento del numero previsto di soggetti arruolati.

Criteri di inclusione: i bambini eleggibili dai 6 mesi ai 2 anni di vita dovevano aver avuto, nel precedente anno, un numero di 2-4 episodi di sintomatologia respiratoria della durata di 3 giorni, trattati con beta-2-stimolanti; per i bambini di più di 2 anni il numero degli episodi saliva a 3-6; almeno uno di questi episodi doveva aver condotto ad una crisi trattata con steroidi orali, o ad una ospedalizzazione; almeno 1 episodio doveva essersi verificato negli ultimi 6 mesi.

Criteri di esclusione: bambini con asma persistente o sottoposti nelle ultime 2 settimane a terapia farmacologica di fondo o a ITS.

Al termine di un periodo di 2 settimane di *run-in*, i pazienti arruolati erano **randomizzati** nei 3 bracci dello studio grazie ad una procedura computerizzata che, insieme al **mascheramento** della randomizzazione, è descritta in modo molto sintetico (“*Allocation was determined according to a computer-generated schedule. Numbered packaging was used to implement allocation*”). Altro neo: non è per nulla descritto il modo in cui venivano gestiti i pazienti durante il periodo di *run-in*; è presumibile che essi fossero sottoposti a semplice osservazione e verifica dei criteri di inclusione.

La **numerosità del campione**, necessaria per poter dimostrare una differenza di almeno il 23% fra gli episodi nei gruppi attivi e nel gruppo placebo, fu calcolata a priori in 450 soggetti per gruppo.

Interventi: in modalità cieca, un gruppo assumeva tutte le sere MLK + placebo in occasione degli episodi di asma (per 12 giorni consecutivi); un gruppo riceveva tutte le sere placebo + MLK durante gli episodi acuti (per 12 giorni); un gruppo riceveva tutte le sere Placebo + nuovamente Placebo durante gli episodi (per 12 giorni). Si configurava così una modalità particolare di **cecità** associata a doppio inganno, che viene tecnicamente definita “**double-dummy**”, ovvero “doppio stupido”.

Cieco, rispetto alla qualità del trattamento ricevuto era comunque tutto il personale medico e non medico in qualche modo coinvolto nella conduzione dello studio, così come lo erano genitori e pazienti.

La dose e la formulazione del MLK erano adattate in rapporto all'età: 4 mg in granuli sotto i 2 anni, 4 mg in compresse masticabili sopra i 2 anni, compresse da 5 mg sopra i 6 anni (se i bambini raggiungevano tale età nel corso del trial).

Importanti, anche perché rientrano nella determinazione di ciò che veniva considerato l'**Outcome primario** dello studio, sono le definizioni di "episodio" e di "attacco" di asma: per "episodio" gli Autori intendono i giorni a partire dall'inizio dei sintomi asmatici che portavano ad iniziare la terapia "al bisogno" con MLK (o Placebo, a seconda dei casi); per "attacco" invece intendono il giorno in cui il bambino veniva sottoposto a visite non programmate o urgenti, o a terapia con Corticosteroidi per via generale. Come Outcome primario fu infatti scelto il numero di episodi di asma che fossero progrediti fino all'attacco d'asma vero e proprio.

I 2 principali **Outcomes secondari** furono lo score dei sintomi respiratori nei 3 giorni precedenti un episodio e lo score dei sintomi durante le dodici giornate dei trattamenti al bisogno. Il numero totale degli episodi, la percentuale di "asthma-free days", la quantità media di Salbutamolo usata, furono invece considerati outcomes secondari integrativi, o solo esplorativi. Infatti, l'obiettivo principale dello studio rimaneva più che altro quello di capire se il trattamento continuativo con MLK, piuttosto che quello con MLK "as needed", fosse efficace nell'impedire l'evoluzione dei sintomi verso la vera crisi asmatica.

I genitori potevano somministrare Salbutamolo al bisogno, a intervalli di 4-6 ore, erano forniti di un "action plan" per la gestione delle crisi e avevano inoltre il compito di registrare ogni evento occorso ai loro figli: episodi, attacchi, sintomi prima e durante gli episodi, visite, e somministrazione dei farmaci, quelli oggetto del trial e quelli aggiuntivi. In buona sostanza, tutti gli outcomes del lavoro, sia quelli primari che quelli secondari, venivano valutati dai genitori e non dai medici. Essi dovevano registrare anche tutti gli **Eventi Avversi**, la cui relazione diretta o meno con i farmaci sarebbe stata valutata a posteriori dai medici, dopo l'apertura dei codici.

Risultati

Subito alcune interessanti considerazioni riguardo alle **caratteristiche di base** dei pazienti randomizzati (589 "daily MLK", 591 "intermittent MLK", 591 "placebo"). Vedere le Tabelle 1 e 2 del lavoro.

- La distribuzione delle singole caratteristiche viene dichiarata non statisticamente differente all'interno dei 3 gruppi ma nelle tabelle, non compaiono i valori delle "p";
- Considerando l'età media dei bambini (3 anni e 3 mesi) sorprende un po' che in circa il 50% di essi fosse già presente una diagnosi di Rinite Allergica;
- Tutti i bambini erano stati correttamente inclusi, ma si trattava di soggetti che nell'anno precedente l'arruolamento avevano presentato, in media, poco più di 1 attacco asmatico associato a terapia steroidea per via generale e/o a visita di Pronto Soccorso; inoltre, solo 1 su 3 di questi attacchi aveva richiesto un ricovero e, infine, i giorni di frequenza in comunità perduti erano stati solo 15-16 in un intero anno.

Outcome primario (e alcuni commenti)

Circa 1/6 dei pazienti randomizzati nei 3 gruppi di intervento interruppero il protocollo di studio per vari motivi; data la notevole entità delle defezioni, credo sarebbe stato opportuno conoscere, oltre ai dati della popolazione che aveva completato il trial, anche i risultati dell'analisi condotta sui pazienti che non avevano interrotto il protocollo (Per Protocol analysis). Abbiamo qui un esempio di "reporting" incompleto dei dati programmati, una delle anomalie che più di frequente si rilevano nei lavori pubblicati: nella sezione metodi infatti, Valovirta e colleghi avevano preventivato l'esecuzione di un'analisi Per Protocollo, in seguito non esplicitata.

La perdita definitiva al follow-up fu peraltro inferiore al 5% (3.5%).

Come è possibile vedere nel particolare della Tabella 3 del lavoro originale qui sotto riportato, il numero degli episodi con evoluzione in attacco asmatico non differì significativamente nella comparazione fra i 2 gruppi attivi e il gruppo placebo.

Table 3. Primary and Key Secondary Results

Treatment	N	Adjusted Mean	Comparison with placebo	P-value
Number of asthma episodes culminating in asthma attack (primary endpoint)				
		Adjusted annual rate (95% CI)	Rate reduction (95% CI)	P-value
Daily Montelukast	584	0.99 (0.86, 1.14)	5.3% (-11.4, 19.6)	.510
Intermittent montelukast	588	1.06 (0.92, 1.22)	-1.2% (-19.2, 14.0)	.884
Placebo	585	1.05 (0.92, 1.20)		

Considerazione personale: la media degli attacchi asmatici (così come definiti preliminarmente dagli Autori) occorsi nei 2 gruppi trattati durante l'anno del trial fu inferiore al numero di terapie steroidee per via generale effettuate dai medesimi pazienti durante l'anno precedente: 0.99 vs 1.4 gruppo "daily"; e 1.06 vs 1.4 gruppo "intermittent". Tale differenza, per quanto relativa a eventi sostanzialmente non uniformabili, fu dello stesso tenore anche nei pazienti del gruppo placebo: 1.05 vs 1.4. A dimostrazione di un trend spontaneo verso il miglioramento, dipendente forse dalla crescita dei bambini, o semplicemente da un effetto Hawthorne (quota di successi attribuibile al solo fatto di essere parte di uno studio; è dovuto all'insieme delle modificazioni del comportamento di medici o pazienti nel periodo e nelle circostanze in cui sanno di essere oggetto di un'osservazione attenta [4]).

Il numero degli eventi annoverabili come outcomes primari fu decisamente basso durante il trial: poco più del 50% di tutta la popolazione studiata non ebbe alcun "attacco" e circa il 25% ne ebbe 1 soltanto (vedi Figura 2 del lavoro).

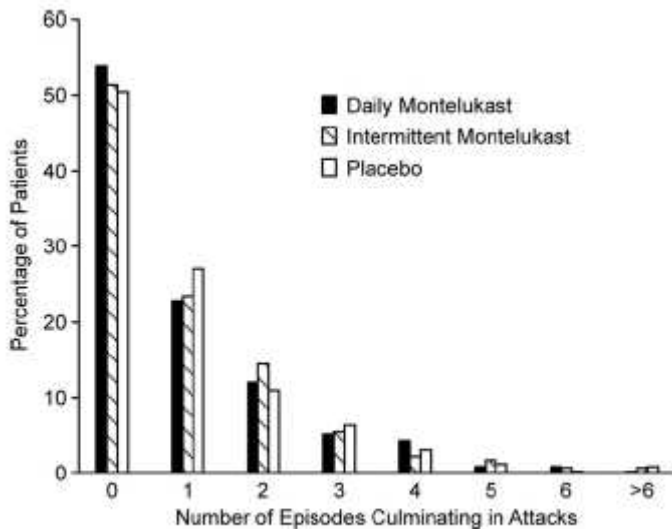


Figure 2. Number of asthma episodes culminating in asthma attacks.

Come gli stessi Autori commentano nella Discussione, con un numero così esiguo di eventi era improbabile che emergessero differenze statisticamente significative fra i gruppi ... e il fatto che si potesse trattare di soggetti a rischio non proprio elevato di wheezing frequente era insito nei criteri di inclusione, che consentivano l'arruolamento di pazienti che avessero sofferto anche di una sola crisi asmatica importante nell'anno che precedeva il trial (anche di questo problema gli Autori si dimostrano consapevoli).

Erano state predeterminate alcune **Analisi di sottogruppo** [in base a sesso, etnia, centro di provenienza, asthma predictive index (API)]. Fu unicamente riscontrato, nei bambini maggiori di 2 anni, un trend di efficacia sul numero di episodi asmatici evoluti in attacco da parte del trattamento continuativo con MLK, rispetto al placebo (59.3% vs 66.6%). Tali differenze, sottoposte al vaglio di un'analisi statistica proporzionale (Riduzione Assoluta del Rischio) non risultano essere statisticamente significative.

Outcomes secondari

Nessuna differenza significativa fra i gruppi fu rilevata nel numero di "attacchi", nel numero di "episodi", nel numero di Asthma-free days, e fra gli score dei sintomi nei 3 giorni precedenti l'attacco.

Una differenza nei limiti della significatività statistica fu rilevata fra gli score dei sintomi nei 12 giorni di terapia al bisogno, ma solo nel gruppo "daily".

Anche il numero di somministrazioni di Salbutamolo durante gli "episodi" fu significativamente inferiore in entrambi i gruppi trattati, ma in una misura che non si può ritenere clinicamente rilevante (rispettivamente 2,14 e 2,11 vs 2.42 nel gruppo placebo).

E' importante però tener conto del fatto che, a causa degli accorgimenti tecnici messi in opera dagli statistici per analizzare gli Outcomes secondari, la significatività di alcuni risultati, apparentemente ottenuta, non era comunque accertabile in maniera definitiva a causa dei risultati negativi ottenuti a livello dell'Outcome primario (vedere la spiegazione nel testo).

Solo 3 furono gli eventi avversi importanti riferibili ai trattamenti: un caso di sovradosaggio (sonnolenza), un caso di Polmonite nel gruppo placebo ed un altro caso, non ben comprensibile, di "asma" (?), sempre nel gruppo placebo.

Commenti finali

1. L'approssimativa descrizione dei processi di allocation concealment e degli interventi in fase di run-in, unitamente alla mancata analisi Per Protocollo, sono i difetti metodologici (lievi) di questo lavoro.
2. Come già segnalato, a causa delle particolari regole mantenute nell'esecuzione delle analisi statistiche, il mancato riscontro di positività al livello dell'Outcome primario avrebbe comunque impedito di considerare validi gli eventuali risultati significativi al livello gerarchicamente inferiore degli Outcomes secondari. Da notare che tali risultati positivi, peraltro molto modesti, sono stati riportati dagli Autori sia nel testo che nell'Abstract, ed è un indizio di correttezza notevole il fatto che anche nell'Abstract si faccia chiaramente cenno alla mancata affidabilità di quei risultati. Sappiamo infatti che molti lettori di Riviste scientifiche preferiscono leggere soltanto l'Abstract piuttosto che l'intero lavoro.
3. I problemi maggiori derivano al presente studio dalla sua ideazione e dalla relativa sua conduzione. Gli Autori li colgono e li esplicitano chiaramente nella Discussione:
 - avendo scelto come indicatore d'esito principale la progressione della sintomatologia asmatica verso la crisi vera e propria (e, aggiungo io, avendo individuato una differenza attesa clinicamente rilevante fra gruppi attivi e gruppi placebo del 23%, non proprio bassissima) era palese che si sarebbero dovuti selezionare pazienti con livelli iniziali di ricorrenze asmatiche più importanti, non certo quella unica crisi severa all'anno che ne aveva consentito l'inclusione nel trial;
 - l'arruolamento dei pazienti si basava altresì sulle notizie anamnestiche raccolte dai genitori, tendenzialmente portati ad ingigantire i sintomi; è quindi possibile che la severità del quadro clinico fosse pure sovradimensionata;
 - il fatto che i genitori dovessero direttamente gestire gli "episodi" durante il trial, può averli indotti ad intervenire troppo precocemente con la terapia steroidea o con la richiesta di visite urgenti, determinando così il passaggio dalla situazione di "episodio" a quella di "attacco" anche in casi che si sarebbero risolti con la sola terapia broncodilatatrice, riducendosi in questo modo la possibilità di evidenziare un vero effetto preventivo del trattamento "al bisogno".
 - le ulteriori due ipotesi che gli Autori fanno per giustificare la mancanza di risultati positivi rispetto ai precedenti lavori sul MLK in prevenzione, ovvero la minor frequenza nel loro lavoro di soggetti con caratteristiche di atopia e la presenza di bambini sotto i 2 anni, sono invece a mio modesto avviso opinabili perché, in primo luogo quasi il 30% dei pazienti aveva una Dermatite Atopica, il 50% circa una diagnosi di Oculorinite Allergica e il 55% un Asthma Predictive Index positivo; in secondo luogo perché i piccoli sotto i 2 anni rappresentavano soltanto il 15% dell'intero campione.
4. Va dato atto a Valovirta e ai suoi collaboratori di aver correttamente dato alle stampe, pur in assenza di risultati positivi, un trial interamente sovvenzionato dall'industria farmaceutica produttrice del farmaco studiato, nei confronti della quale solo uno dei dieci autori non aveva conflitti di interesse, attuali o pregressi.

Provo a ipotizzare ora alcune strategie che potrebbero meglio documentare l'efficacia del Montelukast nella prevenzione delle crisi asmatiche in età prescolare:

1. stabilire criteri volti all'inclusione di pazienti con maggiori livelli di intensità della malattia (leggi maggiore frequenza anamnestica di crisi asmatiche moderato-severe);
2. prevedere una diagnosi medica degli episodi, per lo meno durante il trial;

3. prevedere studi separati per le due modalità di somministrazione;
4. tentare una comparazione fra le frequenze degli episodi nei singoli malati piuttosto che comparare le frequenze degli episodi nelle popolazioni (più in dettaglio, paragonare la frequenza di pazienti del gruppo trattato che abbiano sofferto, per pura ipotesi, di più di 2 eventi ... con la frequenza di pazienti del gruppo non trattato che abbiano sofferto più di 2 eventi ... nel trial di Valovirta invece, si paragona il numero degli episodi in un intero gruppo con il numero degli episodi in un altro gruppo);
5. individuare una differenza minima clinicamente rilevante (fra le percentuali di pazienti con più di 2 attacchi, o eventualmente di 1 solo attacco) del 10-15%. Generalmente si ritiene che una Riduzione Assoluta del Rischio superiore o uguale al 10% sia sufficientemente rilevante dal punto di vista clinico quando l'evento preso in considerazione non sia troppo grave. Non è escluso che, con questa strategia, la probabilità di individuare differenze significative fra i gruppi potrebbe aumentare, e non è detto che la numerosità campionaria dovrebbe essere per forza maggiore;
6. in considerazione della natura "parainfettiva" degli eventi, seguire i bambini soltanto nel periodo Autunno-Invernale, al fine di dimezzare il periodo di follow-up e di ridurre le interruzioni del protocollo di studio.

Bibliografia

1. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:323-329.
2. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1127-1135.
3. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-322.
4. Buzzetti R, Mastroiacovo P. Le prove di efficacia in pediatria, UTET Periodici 2000