Fluticasone più efficace e conveniente rispetto a montelukast nell'asma infantile

Data 23 agosto 2008
Categoria pediatria

I bambini asmatici trattati con montelukast hanno avuto una maggior probabilità di fallimento terapeutico rispetto a quelli trattati con fluticasone spray ed i costi sono superiori.

Obiettivo del era quello di valutare in maniera comparativa l'efficacia del fluticasone propionato (FP) e del montelukast (MON) nel trattamento dell'asma.

Si tratta di uno studio retrospettivo realizzato su un database con i dati sanitari e farmaceutici di circa 36 milioni di statunitensi a partire da 75 assicurazioni sanitarie.

Sono stati inclusi i soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni, che avevano ricevuto prescrizione per FP o MON fra gennaio 2001 e dicembre 2003 e almeno una prescrizione di steroide orale nei 12 mesi precedenti, con diagnosi di asma documentata e basata sull'ICD-9.

Sono state studiate 2 coorti: monoterapia con FP e monoterapia con MON. Per ridurre il rischio di bias di selezione è stato utilizzato il metodo detto "propensity matching" (in base a cui avviene un appaiamento delle coorti in studio sulla base di caratteristiche predefinite quali età e utilizzo dei servizi sanitari).

Gli outcomes valutati anche con analisi multivariata erano:

1) il fallimento terapeutico (definito da: ospedalizzazione per asma o visite in pronto soccorso, uso di cortisonici orali, cambiamento della terapia o aumento del suo dosaggio);

2) l'ospedalizzazione per asma;

3) i costi correlati all'asma.

I risultati hanno messo in evidenza che i pazienti trattati con MON hanno avuto una maggior probabilità di fallimento terapeutico (OR 2,55, IC 95% 2,19-2,96) e di essere ospedalizzati (OR 1,99, IC 95% 1,15-3,44). Inoltre, in caso di trattamento con montelukast, i costi asma-correlati risultavano aumentati in maniera significativa.

Gli autori concludono che nei pazienti pediatrici con asma, il trattamento con FP è associato con un migliore outcome ed minori costi.

Fonte: J Pediatr 2007;150:162-7

Commento

Lo studio presenta chiaramente molti limiti: il disegno retrospettivo dello studio e l'assenza di informazioni sulla gravità dell'asma e sul controllo della malattia, rendono difficile una valutazione dei risultati. Anche la loro trasferibilità è dubbia, in quanto il sistema di assistenza sanitaria americano è molto diverso dal nostro. Si tratta inoltre si uno studio sponsorizzato. Gli Autori dichiarano comunque il loro conflitto di interessi, in quanto dipendenti o consulenti della Glaxo. lo studio induce ad una riflessione di fronte alla proposta di allargamento dell'utilizzo degli antileucotrienici presente nella ultima edizione delle linee guida GINA 2006 e prontamente recepito dalla modifica del foglietto illustrativo italiano del MON.

Sul tema sono stati pubblicati 2 RCT, che confrontavano l'efficacia del MON rispetto al FP nei bambini con asma lieve persistente:

Il primo trial (1) è stato realizzato dalla Merck and Co, la casa produttrice del Montelukast. Quattro dei sei autori che firmano il lavoro sono infatti dipendenti dalla casa farmaceutica.

[b]Obiettivo[/b]

Dimostrare la non inferiorità del montelukast per bocca (MON) rispetto al fluticasone inalatorio (FLU) nel controllo dell'asma lieve persistente nei bambini tra 6 e 14 anni (studio MOSAIC).

[b]Setting[/b] 104 sedi di studio in 24 paesi (Asia, Africa, Nord America, Sud America).

[b]Disegno[/b] RCT, doppio cieco.

[b]Durata del follow up[/b]

12 mesi

[b]Pazienti/Patologia[/b]

Bambini tra 6 e 14 anni di età, con asma lieve persistente (secondo le linee guida del GINA). Il FEV1 basale richiesto per l'inclusione nello studio era > dell'80% del valore predetto. Per maggiori dettagli sui criteri di inclusione/esclusione si vedano i materiali e metodi dello studio.

[b]Intervento[/b]

Il gruppo MON riceveva una compressa da 5 mg del farmaco in unica dose serale + 2 puff la mattina e 2 la sera di placebo; il gruppo FLU riceveva 2 puff del farmaco (100 mcg) la mattina e 2 puff la sera + una compressa serale di placebo. Ciascun gruppo riceveva inoltre salbutamolo inalatorio da usare al bisogno.

[b]Outcomes misurati[/b]

L'outcome principale di efficacia definito dagli autori è rappresentato dalla differenza tra MON e FLU nella percentuale media di giorni in cui non vi è stato ricorso all'assistenza medico-farmacologica in seguito ad asma (giorni asma rescue-free). Per "giorno asma rescue-free" gli autori intendono ogni giorno in cui il paziente non ha ricevuto farmaci quali beta 2 agonisti o steroidi sistemici oppure in cui non ci sia stato utilizzo dei servizi sanitari legati all'asma. Il MON veniva considerato non-inferiore rispetto al FLU se la differenza media di giorni asma rescue-free (MON-FLU) era minore o uguale a 2 giorni/mese. Sono stati considerati outcomes secondari altre variabili pur rilevanti nella valutazione dell'efficacia dei farmaci antiasmatici (quali modificazione del FEV1, percentuale di utilizzo di farmaci antiasmatici diversi dai beta2, percentuale di pazienti con crisi di asma, ecc).
I due gruppi sono confrontabili per le principali caratteristiche demografiche e di base.

[b]Principali risultati[/b]

Sono stati identificati 1432 pazienti, di cui 994 randomizzati. La percentuale media di giorni asma rescue-free era dell'84% nel gruppo MON (n=495) contro l'86,7% nel gruppo FLU (n=499). La differenza media di giorni asma rescue-free non è risultata superiore a 2 giorni/mese. La valutazione degli outcome secondari era a favore del gruppo che ha ricevuto fluticasone (minor utilizzo di steroidi sistemici, minor utilizzo del salbutamolo, minor numero di attacchi di asma, miglior quadro spirometrico e migliore qualità della vita).

[b]Conclusioni degli autori[/b]

I risultati descritti consentono agli autori di concludere che rispetto all'outcome principale dello studio il Montelukast non sembra inferiore al Fluticasone.

Il secondo RCT (2) è stato realizzato dalla GlaxoSmithKline, che commercializza il fluticasone. Cinque dei sette autori erano infatti dipendenti della casa farmaceutica e uno aveva ricevuto grant dalla stessa (oltre che da diverse altre case farmaceutiche).

[b]Obiettivo[/b]

Valutare efficacia e sicurezza di una bassa dose di fluticasone propionato (FLU) rispetto al Montelukast (MON) nei bambini tra 6 e 12 anni con asma persistente.

[b]Setting[/b]

43 ambulatori, USA

[b]Disegno[/b]

RCT, doppio cieco

[b]Durata del follow up[/b]

12 settimane

[b]Pazienti/Patologia[/b]

Bambini tra 6 e 12 anni di età, con storia di asma cronica in base alla definizione della America Thoracic

Society. Il FEV1 basale richiesto per l'inclusione nello studio era compreso tra 60 e 80% del valore predetto. Per maggiori dettagli sui criteri di inclusione/esclusione si vedano i materiali e metodi dello studio. I due gruppi sono risultati confrontabili per le principali caratteristiche demografiche e di base.

[b]Intervento[/b]

Il gruppo FLU riceveva 50 mcg del farmaco la mattina e 50 mcg la sera con DISKUS (inalatore di polvere multidose) + una compressa serale di placebo. Il gruppo MON riceveva una compressa da 5 mg del farmaco in unica dose serale + DISKUS placebo mattina e sera.

[b]Outcomes misurati[/b]

L'outcome principale era rappresentato dalla differenza del FEV1 mattutino.

[b]Principali risultati[/b]

Rispondevano ai criteri di inclusione 342 pazienti, che sono stati randomizzati nei due gruppi (FLU=172, MON=170). I bambini del gruppo FLU hanno presentato un aumento medio percentuale del FEV1 migliore rispetto ai pazienti in MON (10,6 vs 4,6% rispettivamente, p=0,002). Il gruppo FLU è andato meglio anche rispetto ad altri outcomes studiati (tra cui PEF mattutino e serale, percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci anti-asmatici, punteggi clinici notturni, uso di albuterolo di notte). Un'analisi di costo/efficacia ha mostrato che i costi totali medi giornalieri per paziente legati all'asma sono 1/3 nel gruppo FLU rispetto al gruppo MON (1,25$ vs 3,49$).

[b]Conclusioni degli autori[/b]

Il fluticasone è più efficace del montelukast nel migliorare la funzione polmonare e i sintomi asmatici e nel ridurre l'utilizzo di albuterolo.

Ci sono pochi studi sull'efficacia del Montelukast. Gli studi esaminati nel commento non sembrano in grado di modificare le conoscenze disponibili rispetto all'efficacia del Montelukast in età pediatrica per la qualità metodologica che non è adeguatamente valutabile per le insufficienti informazioni riportate dagli autori nei materiali e metodi. Gli studi di non buona qualità metodologica o carenti nei materiali e metodi tendono a sovrastimare l'effetto degli interventi. La cosa è di particolare importanza nei due studi citati nel commento in quanto hanno coinvolto moltissimi centri periferici (più di 100 il primo e quasi 50 il secondo) e sarebbe stato importante capire se e come gli autori hanno garantito la qualità del trial. Il secondo problema è legato alla realizzazione degli RCT da parte dell'industria che ha poi interesse commerciali nei risultati. La cosa rende ancora più difficile dare un giudizio sulla reale efficacia dei farmaci studiati, anche se a ben guardare, entrambi gli studi riportati nel commento oltre a quello recensito sembrano mettere in evidenza una superiorità del fluticasone, tanto che gli autori del lavoro targato Merck impostano a priori un trial di non-inferiorità. Ci sembra quindi che restino valide le conclusioni di un lavoro di revisione della letteratura sull'argomento pubblicato su Prospettive in Pediatria nel 2004: "Non sembrano a tutt'oggi esservi evidenze forti tali da collocare questi farmaci (antileucotrieni, ndr) tra gli strumenti terapeutici indispensabili e irrinunciabili per il controllo della malattia asmatica in epoca infantile." Sull'argomento è stata realizzata anche una revisione Cochrane che considera RCT sia su adulti che su bambini. Le conclusioni della revisione sono a favore di una maggiore efficacia degli steroidi inalatori rispetto agli antileucotrieni. Secondo gli autori gli steroidi inalatori dovrebbero rimanere la monoterapia di prima linea nel trattamento dell'asma persistente.

Referenze

1) Pediatrics 2005;116: 360-369.
2) J Pediatr 2005;147:213-220.
3) Pediatrics 2005; 116: 493-495.
4) Prospettive in Pediatria 2004; 34: 65-72.
5) Cochrane Database Systematic Reviews 2004, Issue 1. CD002314

Contenuto gentilmente concesso da: Associazione Culturale Pediatri (ACP) - Centro per la Salute del Bambino/ONLUS CSB - Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; tratto da: Newsletter pediatrica. Bollettino bimestrale- Febbraio-Marzo 2007 e Agosto-Settembre 2005.