

Antileucotrieni nel bambino con “viral wheezing” ricorrente

Costi e benefici: per una evidenza oltre il “p” statistico

ATTILIO BONER¹, GIORGIO LONGO², STEFANO MICELI SOPO³

¹Clinica Pediatrica, Policlinico “G.B. Rossi”, Università di Verona

²Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

³Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Ci è sembrato che questo testo, formalmente inusuale, derivato da una discussione elettronica tra asmologi e gentilmente inviati dal dottor Miceli Sopo, sia più istruttivo di molti lavori e abbiamo deciso di pubblicarlo come sta.

Quella volta la colpa fu di Barbara Cuomo, prossima specialista in pediatria con spiccato amore per l'allergologia pediatrica e l'asma infantile, che pensò di trovare in me la risposta ai suoi dubbi sulla parte metodologica di due studi, sull'uso del montelukast nel trattamento dell'asma infantile^{1,2}. I dubbi di Barbara erano ben fondati e io, pur leggendo e rileggendo gli articoli in questione, non riuscii a darle una risposta. Girai pertanto i dubbi, che nel frattempo erano diventati anche i miei, alla mailing list dell'Associazione Pediatri Pneumologi Allergologi Lazio (ApPAL, www.apalweb.it). L'ApPAL è nata poco più di 4 anni or sono da uno sparuto gruppo di amici che a Roma praticano l'allergologia pediatrica e che desideravano un'occasione di confronto continuo per crescere insieme. Il gruppo è un po' cresciuto e ormai gli oltre 150 iscritti alla mailing list dell'ApPAL afferiscono da tutte le regioni d'Italia. La mailing list è la parte più caratterizzante (ma non la sola), vi si discutono con franchezza e competenza i problemi che ciascuno di noi incontra nella sua attività quoti-

THE USE OF ANTILEUKOTRIENES IN CHILDREN WITH RECURRENT VIRAL WHEEZING (Medico e Bambino 2005;24:171-173)

Key words

Antileukotrienes, Preventive treatment, Wheezing, Asthma

Summary

In children with frequent wheezing, frequent and serious episodes of asthmatic dyspnoea and risk factors for asthma and atopia, low-dose inhaled steroids should be used as preventive treatment since bronchial inflammation is primarily due to eosinophils. In children with the same characteristics but with no risk factors for asthma and atopia, bronchial inflammation is mostly sustained by neutrophils and their mucus is rich of leukotrienes, hence suggesting the use of montelukast. It is reasonable to reserve any preventive treatment only to those children with a frequent recurrence of acute and clinically important episodes.

diana, una straordinaria occasione di aggiornamento per chiunque e un modo di condividere dubbi e incertezze.

In ogni caso, ciò diede la stura a un interessante dibattito sull'impiego degli antagonisti dei leucotrieni, in particolare del montelukast, nell'asma e, più in generale, nel “viral wheezing” pediatrico. Le opinioni furono tante e diverse tra loro, molto spesso basate sull'esperienza personale, altre volte sostenute da evidenze scientifiche. L'ApPAL è anche que-

sto, e ciascuno è abbastanza maturo e consapevole da trarne autonomamente le conseguenze. Del dibattito voglio proporre in particolare le risposte di due amici, entrambi allergologi e asmologi pediatri di grande levatura, che sono in particolare focalizzate sull'importante problema del bambino in età prescolare con wheezing ricorrente; mi pare bene riassumano la situazione e possano essere d'aiuto ai più. Gli amici sono Giorgio Longo e Attilio Boner. Le loro sono

considerazioni e i lettori di "Medico e Bambino" sono, come gli iscritti all'APPAL, abbastanza maturi e consapevoli da trarne autonomamente le conseguenze.

Indirizzo per corrispondenza:

Stefano Miceli Sopo
e-mail: stefano.micelisopo@poste.it

Bibliografia

1. Knorr B, Matz J, Berntein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-years-old children. JAMA 1998;279:1181-86.
2. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr 2001;138:694-98.

PRIMA RISPOSTA

Nell'edizione 2003 di "Confronti" (Trieste, 5-6 dicembre 2003) Attilio Boner e io abbiamo avuto un faccia a faccia del tipo "le ragioni del Sì e le ragioni del No" sugli antileucotrieni, nell'ambito del tema chiave del Congresso che era "Costi e benefici: per una evidenza oltre il p statistico".

Gli antileucotrieni si prestano molto bene al tema perché, a fronte di una vastissima produzione scientifica che ne dimostra l'efficacia ("p" statistico), il loro utilizzo ci trova ancora incerti (vedi la discussione in oggetto) e, non a caso, nelle linee guida ancora oggi troviamo scritto: "The role of antileukotriene modifiers in asthma management remains under investigation"¹.

In quella occasione avevo sottolineato la pochezza clinica dei risultati pratici ottenuti e ottenibili con gli antileucotrieni a fronte di un "p" statistico positivo (le ragioni del No). Al contrario Boner si era soffermato maggiormente sugli aspetti positivi di questi farmaci (le ragioni del Sì), ricordando che nelle "bronchiti asmatiche" (*viral wheezing*) gli steroidi inalatori non sono efficaci² e che l'unico farmaco (ketotifene escluso) che ha dato risultati è il montelukast e che Lui, nei casi più gravi, non omette di consigliarlo,

ma ha anche sottolineato che, quando ci sono chiare evidenze di costituzione allergica, non omette nemmeno di far fare una terapia con steroidi inalatori (in linea con il lavoro di Castro-Rodriguez³, per intenderci).

Nella sostanza io credo che su questo argomento (trattamento di base nel bambino con *viral wheezing* ricorrente) non possiamo che ragionare sulla base dei due lavori (RCT) che hanno studiato il montelukast nei bambini dell'età prescolare, nell'età delle "bronchiti asmatiche": quello di B. Knorr⁴ e quello di H. Bisgaard⁵ (cosiddetto studio PREVIA). Il primo studio è fatto su bambini che, accanto al ricorrere del *viral wheezing*, avevano problemi intercritici molto frequenti (asma persistente, o quasi, e labilità da sforzo): questi bambini avevano, nelle due settimane di "run-in", sintomi e necessità di beta-agonisti in media 6 giorni su 7 (*sic!*) (piccola parentesi: nel lavoro ne sono stati arruolati ben 689! Ma chi di voi ha mai visto casi così impegnativi a quell'età?). Il secondo studio (PREVIA) è fatto, al contrario, su bambini con sintomi asmatici intermittenti, associati alle infezioni respiratorie (*viral wheezing*): casi all'esordio, con pochi episodi (in media 3/anno) e di scarsa rilevanza clinica (il 67% non era mai ricorso al cortisone per os).

Ebbene, nei casi gravi (studio di Knorr) l'efficacia del montelukast si è rivelata molto modesta: 12 casi da trattare per averne uno in meno trattato con cortisone per os; un NNT ancora più alto (n=17) per recidiva d'asma (e con un IC che arriva all'infinito, e quindi per una differenza nemmeno significativa); una riduzione di appena 4,2 giorni senza sintomi asmatici su 12 settimane di trattamento (*sic!*) e questo in bambini che, ripeto, nel "run-in period" avevano sintomi 6 giorni su 7.

Conclusione (inevitabile) di tutto questo: nessuna differenza significativa rispetto al placebo nel parere dei genitori; nello score della qualità di vita; nel numero di abbandoni del trial.

Al contrario, nell'altro studio (PREVIA), nei casi lievi, studio Bisgaard, si è osservata una importante e significativa riduzione (meno 32%) degli episodi di *viral wheezing* nei trattati con mon-

telukast. Il problema in questo caso è però legato al numero assoluto di questi episodi che, essendo già in partenza pochi e banali, passa da 3 a 1,6 episodi/anno nel gruppo montelukast e da 3 a 2,34 nel gruppo placebo. Ricordo che parliamo di episodi/ANNO! In parole povere (e nella pratica) vuol dire trattare con montelukast per un anno un bambino che farebbe 2,34 episodi banali di "bronchite asmatiche" all'anno, per fargli risparmiare meno di un episodio in meno (0,74 per l'esattezza) sempre all'anno. Letto diversamente, questo vuol dire risparmiare 4-5 giorni di aerosol di salbutamolo/anno, a fronte di una terapia giornaliera di montelukast fatta per 48 settimane (questa è stata la durata dello studio PREVIA) e sapendo anche che più di un bambino su tre, anche tra quelli in trattamento placebo, non ha accusato nessun nuovo episodio durante l'intero anno di studio.

Per dirla in breve: il montelukast dove servirebbe "non funziona" (o funziona poco), mentre "funziona" dove non serve (o serve poco).

In conclusione, credo che ogni scelta sia lecita, basta intenderci e sapere quello che possiamo prevedibilmente ottenere e i costi di quello che facciamo. Poi la decisione sul trattare o meno è un fatto che discende da molte considerazioni, che si deve fare sul campo, dove ogni situazione clinica e ambientale è diversa e dove la stima del rapporto costi/benefici non può avere un valore assoluto e quindi, implicitamente, non può essere sempre condivisa.

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgio Longo
e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report 2002.
2. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001107.
3. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(4 Pt 1):1403-6.

Antileucotrieni nel bambino con "viral wheezing" ricorrente

4. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.

5. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5-year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):315-22.

SECONDA RISPOSTA

A Trieste avevo detto che nel bambino con respiro sibilante frequente e fattori di rischio per asma (criteri di Castro-Rodriguez) c'è il razionale per l'impiego dello steroide inalatorio perché l'infiammazione in questi casi è per lo più da eosinofili; in questi soggetti la terapia preventiva con bassi dosaggi di steroidi per via inalatoria dovrebbe essere la prima opzione terapeutica. Nel caso invece di respiro sibilante frequente, senza fattori di rischio per asma, l'infiammazione è per lo più sostenuta da neutrofili¹ (cellule che rispondono poco alla terapia steroidea). Poiché in questi soggetti si trova una concentrazione elevata di leucotrieni nelle secrezioni bronchiali², esiste il razionale per l'impiego del montelukast. Ovviamente non tratterò mai il soggetto con asma episodico in-

frequente, ma solamente i bambini con episodi frequenti.

Indipendentemente da Bisgaard e Knorr, credo che si potrebbero selezionare bambini che vanno all'asilo, che non hanno fattori di rischio per asma e che hanno episodi frequenti di broncostruzione (minimo 2 al mese nei mesi freddi) e fare uno studio ad hoc su questa popolazione.

Indirizzo per corrispondenza:

Attilio Boner
e-mail: attilio.boner@univr.it

Bibliografia

1. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
2. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver RC 2nd, Welliver RC. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:630-6.

IL COMMENTO

Le parole di Giorgio Longo e di Attilio Boner su un argomento che, nelle parole se non nei fatti, sembra aver diviso le scelte dei pediatri, riflettono, nella loro diversità, due modi di fare e di pen-

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Nei bambini con respiro sibilante frequente, con episodi di dispnea asma-tiforme frequenti e/o importanti e con fattori di rischio per asma e atopia, c'è il razionale per un trattamento preventivo con bassi dosaggi di steroide inalatore, anche perché l'infiammazione è prevalentemente eosinofila.
- ❑ Nei bambini con le stesse caratteristiche, ma senza fattori di rischio per asma e atopia, l'infiammazione bronchiale è prevalentemente neutrofila, nel secreto è presente un alto contenuto di leucotrieni; c'è dunque un razionale per il montelukast.
- ❑ È comunque ragionevole riservare il trattamento preventivo a quei bambini nei quali la ricorrenza degli episodi acuti sia elevata e clinicamente rilevante.

sare non dissimili. Il razionale per la scelta dell'antileucotriene nella prevenzione degli episodi di "viral wheezing" esiste; una conferma statistica del suo effetto è documentata nella letteratura. Ma i due concordano sul fatto che l'indicazione riguarda bambini con patologia clinicamente rilevante e sufficientemente frequente ("almeno due episodi al mese"). E questi bambini sono bambini rari.

Franco Panizon



LE MOLTE FACCE DELLA FIBROSI CISTICA: CONFRONTO TRA SPECIALISTI

Trieste, 9-10 settembre 2005 - Jolly Hotel

Saranno richiesti i crediti formativi ECM

PRESIDENTI DEL CONGRESSO: Fernando De Benedictis (Ancona),
Alessandro Ventura (Trieste)

SEGRETERIA SCIENTIFICA: Federico Marchetti, Furio Poli



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas
via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590;
e-mail: congressi@quickline.it; <http://www.quickline.it>