



## Antileucotrieni di prima scelta nel mondo reale?

**Data** 06 ottobre 2011  
**Categoria** pneumologia

Secondo due studi paralleli di tipo pragmatico gli antileucotrieni sono una valida alternativa allo steroide inalatorio come farmaco di primo impiego e al beta agonista a lunga durata d'azione nei casi poco controllati dal solo steroide inalatorio.

Si tratta di due studi paralleli, in aperto, di tipo pragmatico, randomizzati, condotti nel mondo reale.

Nel primo studio sono stati reclutati 300 pazienti asmatici di nuova diagnosi trattati con montelukast o zafirlukast oppure con uno steroide inalatorio (beclometasone, budesonide, fluticasone).

Nel secondo studio i 350 pazienti arruolati erano asmatici non controllati, già in trattamento con basse dosi di steroide inalatorio. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un antileucotriemico oppure un beta agonista a lunga durata d'azione (LABA).

I pazienti, per essere arruolati, dovevano avere un'età compresa tra 18 e 80 anni e uno score al Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ)  $\leq 6$  oppure uno score all'Asthma Control Questionnaire (ASC)  $\geq 1$ .

La diagnosi di asma veniva effettuata dai medici di famiglia i quali decidevano anche la necessità o meno di aggiungere farmaci alla terapia in atto.

L'end point primario dello studio era la qualità di vita determinata con il MiniAQLQ; end point secondari erano il controllo dell'asma determinato con l'ACS e le riacutizzazioni. Il follow up è stato di 2 anni.

A 2 mesi la differenza nel MiniAQLQ tra il gruppo trattato con antileucotrieni e quello di controllo raggiungeva la definizione data dagli autori per poter parlare di equivalenza (95%CI di differenza media compreso tra -0,3 e +0,3).

A due anni la differenza media dello score era di -0,11 (95%CI -0,35 - 0,13) per il primo studio e di -0,11 (95%CI -0,32 - 0,11) per il secondo studio e quindi non raggiungeva i criteri prestabiliti per l'equivalenza.

Non vi erano differenze per quanto riguarda lo score ASC e le riacutizzazioni.

Vi era invece differenza per quanto riguarda la compliance al trattamento: nel primo studio la compliance era del 65% per gli antileucotrieni e del 41% per lo steroide topico; nel secondo studio era rispettivamente del 74% per il gruppo in cui era stato aggiunto l'antileucotriemico e del 46% per quello in cui era stato aggiunto il beta agonista a lunga durata d'azione.

Gli autori concludono che i loro risultati suggeriscono che a 2 mesi vi sia equivalenza tra antileucotrieni e altri trattamenti, ma che questa differenza non è provata a 2 anni.

### Fonte:

Price D et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. N Engl J Med 2011 May 5; 364:1695.

### Commento di Renato Rossi

Attualmente le linee guida sulla terapia dell'asma consigliano:

- 1) l'uso di un beta agonista a breve durata d'azione come farmaco da usare in caso di necessità
- 2) nelle forme persistenti il farmaco di prima scelta è uno steroide topico (il cui dosaggio va graduato in base alla gravità dell'asma)
- 3) se la malattia non è controllata con il solo steroide inalatorio si deve aggiungere un beta agonista a lunga durata d'azione
- 4) l'uso di un antileucotriemico per os è consigliato come ulteriore opzione aggiuntiva nei non responders.

Questa impostazione è giustificata dal fatto che gli RCT fin qui condotti hanno, in genere, dimostrato la superiorità sia dello steroide inalatorio che del LABA sugli antileucotrieni nel controllo dei sintomi asmatici.

Tuttavia come è ben noto gli RCT rappresentano un mondo a sè stante, spesso difficile da replicare nella pratica clinica. Infatti i pazienti arruolati negli RCT sono sempre molto selezionati, ben motivati, ad alta compliance con i trattamenti, mentre il loro monitoraggio da parte dei centri che li arruolano è assiduo e costante.

Nel mondo reale le cose vanno diversamente: i pazienti non sono selezionati, spesso smettono i trattamenti o li assumono in maniera variabile o saltuaria, non possono venire monitorati con la stessa frequenza e attenzione dei pazienti arruolati negli RCT.

Negli asmatici, poi, il problema della compliance al trattamento è un punto critico molto importante sia perchè l'uso degli inalatori può presentare delle difficoltà, sia perchè, essendo l'asma una forma molto spesso episodica, non viene percepita al pari di qualsiasi altra patologia cronica e il paziente tende a ridurre o smettere i farmaci quando sta bene.



Gli studi recensiti in questa pillola invece sono di tipo pragmatico. Vale a dire che sono stati eseguiti nel contesto della medicina primaria, su pazienti poco selezionati ed erano gli stessi medici curanti che sceglievano la necessità o meno di aggiungere altri farmaci alla terapia testata. I risultati quindi sono probabilmente molto più vicini a quelli che si hanno nel mondo reale rispetto ai risultati ottenuti negli RCT classici.

Anche se formalmente l'esito è stato negativo in quanto si è dimostrata l'equivalenza per l'end point primario solo a 2 mesi ma non a 2 anni, è probabile che la differenza trovata nello score MiniAQLQ tra antileucotrieni e altri trattamenti sia di scarsa importanza dal punto di vista clinico, come si può vedere osservando i relativi intervalli di confidenza che hanno sfiorato i limiti predefiniti per l'equivalenza.

I risultati ottenuti sugli endpoint secondari vanno sempre valutati con cautela, ma non si può non notare che non vi era differenza tra i vari gruppi per quanto riguarda il controllo dell'asma e delle riacutizzazioni.

Un altro punto da considerare è la compliance al trattamento: si vede subito che essa era nettamente superiore per gli antileucotrieni. E d'altra parte è anche intuitivo che sia così: viene più facile inghiottire una pillola che usare un inalatore.

Quale conclusione trarre?

Riteniamo che siano necessari altri studi per replicare questi risultati, magari con casistica maggiore e con follow up più prolungato. È noto che l'asma è una malattia cronica, quindi gli effetti dei vari trattamenti devono essere valutati sul lungo periodo.

Per il momento, a nostro parere, se un paziente usa correttamente la terapia inalatoria e l'asma è ben controllato non vi è motivo per cambiare la terapia. Tuttavia l'antileucotrieno, alla luce di questi studi, può ben essere usato come farmaco alternativo, sia in prima battuta che in aggiunta allo steroide inalatorio, nei soggetti che hanno una scarsa compliance con i dispositivi inalatori.