Maggiore risposta al placebo nei bambini rispetto agli adulti

Data 12 giugno 2009
Categoria pediatria

Nell'epilessia parziale farmaco-resistente, il tasso di risposta al placebo è 2 volte maggiore tra i bambini rispetto agli adulti.

L'epilessia è una malattia comune nei bambini nei quali è spesso necessaria la somministrazione a lungo termine di farmaci antiepilettici (antiepileptic drug, AED). Gli AED, tuttavia, sono stati valutati principalmente nei pazienti adulti mentre solo pochi trial randomizzati e controllati (RCT) sono stati condotti nella popolazione pediatrica (Guerrini R. Lancet 2006; 367: 499–524). Inoltre, la maggior parte dei principali studi pediatrici è stata completata in fase IV, come replicazione di dati prodotti nei pazienti adulti successivamente all'autorizzazione dei trattamenti in studio.
Ad oggi non è mai stato valutato se il trattamento dell'epilessia farmaco resistente differisce in funzione dell'età. In particolare, un maggiore effetto placebo nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta potrebbe limitare l'entità dell'effetto atteso nei bambini e potrebbe determinare degli esiti falsamente negativi se il campione viene estrapolato direttamente da dati raccolti negli adulti. Per verificare questa ipotesi, tale metanalisi ha confrontato l'efficacia del trattamento con AED rilevata negli RCT condotti sugli adulti rispetto a quelli pediatrici.
Per il reperimento degli RCT sugli AED nell'epilessia parziale farmaco-resistente sono stati interrogati tre database elettronici (MEDLINE, EMBASE e la Cochrane Library) nel periodo 1960-30 giugno 2007. Ulteriori studi sono stati ricercati anche nell'ambito dei registri dei clinical trial ISRCTN, Current Controlled Trials, ClinicalTrials.gov e del DARE e degli abstract congressuali; sono state contattate anche le ditte farmaceutiche produttrici degli AED più recenti per reperire anche gli studi non pubblicati.

Gli studi inclusi dovevano essere in doppio cieco, controllati versus placebo, su pazienti con epilessia parziale con o senza generalizzazione secondaria farmaco-resistente, con un adeguato metodo di randomizzazione per un periodo minimo di 4 settimane, una durata minima del trattamento di 8 settimane, un end point primario di efficacia, dati relativi al tasso di risposta del 50%, numero di abbandoni dovuti alla perdita al follow-up che incidevano sulla robustezza dei risultati.
Per epilessia parziale farmaco resistente, definita dall'International League Against Epilepsy, si intendeva un disturbo epilettico caratterizzato da crisi i cui segni e sintomi iniziali indicavano un iniziale coinvolgimento di una parte soltanto di un solo emisfero e da crisi persistenti nel corso di un minimo di 2 anni, nonostante i tentativi di trattamento con almeno 2 diversi AED a dosi terapeutiche. Tuttavia, i criteri di inclusione utilizzati negli RCT sono più rigorosi e di solito richiedono il fallimento a =3 AED, mentre il numero medio di AED con fallimento terapeutico riportato in questi studi era =8.
Gli studi sono stati classificati in pediatrici (età <18 anni) e sugli adulti (=18 anni, anche se in alcuni casi sono stati inclusi soggetti >12 anni).

L'end point primario era il tasso di risposta del 50% (riduzione =50% della frequenza delle crisi durante il periodo di trattamento rispetto al baseline). Gli end point secondari includevano il tasso di periodi liberi da crisi (nessuna crisi durante l'intero trattamento); il tasso totale di abbandoni, quello per eventi avversi e per aggravamento delle crisi.

La metanalisi ha valutato 32 RCT in totale, di cui 5 sui bambini e 27 sugli adulti su 5 AED: gabapentin (GBP), levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC) e topiramato (TPM).
L'età media dei pazienti era di 10 anni nei trial pediatrici e 33 anni in quelli sugli adulti. I disegni degli studi, la distribuzione dei pazienti per sesso, tipologia e frequenza al baseline delle crisi e per numero di farmaci assunti erano simili tra i trial negli adulti e nei bambini, così come la durata media della terapia (15 settimane).

Per quanto attiene all'end point primario della metanalisi, il confronto indiretto del RR del tasso di risposta del 50% negli adulti e nei bambini ha mostrato valori minori nella popolazione pediatrica (1,91; 95% CI 1.54-2.37) rispetto agli adulti (2,90; 2.47-3.41).
Ulteriori analisi su ognuno dei cinque farmaci hanno confermato una differenza significativa (0,67; 0.51-0.89, p=0,007) che evidenziava valori più bassi nei bambini. Nessuna eterogeneità significativa è stata osservata tra i diversi trattamenti. Questi risultati sono stati ulteriormente confermati da una meta-regressione, che ha dimostrato una relazione significativa tra l'età dei pazienti e l'effetto del trattamento (p=0.02).

Tali evidenze riflettono principalmente le differenze nella risposta al placebo delle due popolazioni. Infatti, la regressione logistica ha mostrato che il tasso di risposta medio del 50% nei pazienti che ricevevano placebo era significativamente superiore nei bambini (19% ± 2,3%) rispetto agli adulti (9,9% ± 4,6%; p<0,001) mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa nella risposta agli AED (37,2% ± 9,4% nei bambini rispetto al 30,4% ± 13,9% negli adulti, p=0,364). La risposta al placebo 1,9 volte maggiore nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta si è verificata con tutti i trattamenti antiepilettici inclusi la LTG.

Relativamente agli end point secondari, il tasso di periodi liberi da crisi era disponibile solo in 15 dei 32 trial (11 trial sugli adulti e 4 pediatrici).
Il corrispondente RR era di 4.19 (1.45–12.14) nei trial sugli adulti e di 5.00 (1.52–16.42) in quelli pediatrici. Inoltre, non sono state rilevate differenze in termini di tasso di periodi liberi da crisi tra il trattamento attivo e il placebo.

Negli adulti, sia il tasso totale di abbandoni che quello correlato agli eventi avversi erano statisticamente più elevati nei gruppi in trattamento rispetto al placebo. Nella popolazione pediatrica, invece, non sono state evidenziate differenze tra le terapie con AED e il placebo.
Non sono state rilevate differenze nel RR di abbandoni dello studio per aggravamento delle crisi nè nella popolazione adulta nè in quella pediatrica.

Nell'epilessia parziale farmaco-resistente, la metanalisi ha rilevato un tasso di risposta del 50% significativamente inferiore negli studi condotti sulla popolazione pediatrica rispetto a quelli sugli adulti. Questa differenza è stata ascritta soprattutto a un tasso di risposta al placebo 2 volte maggiore tra i bambini rispetto agli adulti.

Commento

Il commento allo studio a cura di Klassen TP, mette in evidenza l'importante contributo fornito dalla metanalisi al tema sull'esistenza di differenze negli effetti dei trattamenti tra i bambini e gli adulti.
Purtroppo, la metanalisi presenta dei limiti rappresentati dalla relativa carenza di dati pediatrici, con solo 5 su 32 studi clinici condotti sui bambini e 1 solo trial pediatrico per ciascuno dei 5 farmaci esaminati. Inoltre, il confronto tra adulti e bambini sugli effetti dei trattamenti è stato eseguito tra gli studi e non al loro interno.
Pertanto, nonostante sia stata effettuata una meta-regressione, i risultati potrebbero essere spiegati da fattori confondenti residui, dovuti alle differenze nella gravità della malattia, nelle dosi di farmaco, negli esiti misurati e nelle categorie diagnostiche.
Viene sottolineato, comunque, come dai risultati ottenuti emergano due prospettive future: da una parte la necessità di incrementare la ricerca in ambito pediatrico, dall'altra porre una maggiore attenzione nel disegnare gli studi e nel riportarne i risultati.

Il tema della sperimentazione clinica in ambito pediatrico è stato affrontato anche in SIF-Farmaci in evidenza n. 17 del 01.07.2008 in "Una revisione sistematica di studi che intendono determinare quali outcome sono da misurare nei clinical trial nei bambini".

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimenti bibliografici

Rheims S et al. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. Plos Medicine 2008; 5: 1223-37.

Klassen TP et al. Children are not just small adults: The urgent need for high-quality trial evidence in children. Plos Medicine 2008; 5; 1180-1182.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]