



# Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma

| Año  | Revista               | FI | Tema                         | Autores                               | Volumen/Páginas                          |
|------|-----------------------|----|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| 2013 | Colaboración Cochrane |    | Tratamiento del asma en niño | Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. | 10:CD009585 pub2. doi: 10.1002/14651858. |

## Texto en inglés

**Background:** in the treatment of children with mild persistent asthma, low-dose inhaled corticosteroids (ICS) are recommended as the preferred monotherapy (referred to as step 2 of therapy). In children with inadequate asthma control on low doses of ICS (step 2), asthma management guidelines recommend adding an anti-leukotriene agent to existing ICS as one of three therapeutic options to intensify therapy (step 3).

**Objectives:** to compare the efficacy and safety of the combination of anti-leukotriene agents and ICS to the use of the same, an increased, or a tapering dose of ICS in children and adolescents with persistent asthma who remain symptomatic despite the use of maintenance ICS. In addition, we wished to determine the characteristics of people or treatments, if any, that influenced the magnitude of response attributable to the addition of anti-leukotrienes.

**Search methods:** we identified trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials (CAGR), which were derived from systematic searches of bibliographic databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, AMED, and CINAHL; and the handsearching of respiratory journals and meeting abstracts, as well as the [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) website. The search was conducted until January 2013.

**Selection criteria:** we considered for inclusion randomised controlled trials (RCTs) conducted in children and adolescents, aged one to 18 years, with asthma, who remained symptomatic despite the use of a stable maintenance dose of ICS and in whom anti-leukotrienes were added to the ICS if they were compared to the same, an increased, or a tapering dose of ICS for at least four weeks.

**Data collection and analysis:** we used standard methods expected by The Cochrane Collaboration.

**Main results:** five paediatric (parallel group or cross-over) trials met the inclusion criteria. We considered two (40%) trials to be at a low risk of bias. Four published trials, representing 559 children (aged  $\geq$  six years) and adolescents with mild to moderate asthma, contributed data to the review. No trial enrolled preschoolers. All trials used montelukast as the anti-leukotriene agent administered for between four and 16 weeks. Three trials evaluated the combination of anti-leukotrienes and ICS compared to the same dose of ICS alone (step 3 versus step 2). No statistically significant group difference was observed in the only trial reporting participants with exacerbations requiring oral corticosteroids over four weeks (N = 268 participants; risk ratio (RR) 0.80, 95%

confidence interval (CI) 0.34 to 1.91). There was also no statistically significant difference in percentage change in FEV (forced expiratory volume in 1 second) with mean difference (MD) 1.3 (95% CI -0.09 to 2.69) in this trial, but a significant group difference was observed in the morning (AM) and evening (PM) peak expiratory flow rates (PEFR): N = 218 participants; MD 9.70 L/min (95% CI 1.27 to 18.13) and MD 10.70 (95% CI 2.41 to 18.99), respectively. One trial compared the combination of anti-leukotrienes and ICS to a higher-dose of ICS (step 3 versus step 3).

No significant group difference was observed in this trial for participants with exacerbations requiring rescue oral corticosteroids over 16 weeks (N = 182 participants; RR 0.82, 95% CI 0.54 to 1.25), nor was there any significant difference in exacerbations requiring hospitalisation. There was no statistically significant group difference in withdrawals overall or because of any cause with either protocol.

No trial explored the impact of adding anti-leukotrienes as a means to taper the dose of ICS.

**Authors' conclusions:** the addition of anti-leukotrienes to ICS is not associated with a statistically significant reduction in the need for rescue oral corticosteroids or hospital admission compared to the same or an increased dose of ICS in children and adolescents with mild to moderate asthma.

Although anti-leukotrienes have been licensed for use in children for over 10 years, the paucity of paediatric trials, the absence of data on preschoolers, and the variability in the reporting of relevant clinical outcomes considerably limit firm conclusions. At present, there is no firm evidence to support the efficacy and safety of anti-leukotrienes as add-on therapy to ICS as a step-3 option in the therapeutic arsenal for children with uncontrolled asthma symptoms on low-dose ICS.

## La adición de los agentes antileucotrienos a los corticosteroides inhalados en niños con asma persistente

**Antecedentes:** en el tratamiento de los niños con asma leve persistente se recomiendan los corticosteroides inhalados (CSI) a dosis bajas como la monoterapia de preferencia (lo cual se denomina paso 2 del tratamiento). En los niños que no logran un control adecuado del asma con dosis bajas de CSI (paso 2), las guías de tratamiento del asma recomiendan agregar un agente antileucotrieno al CSI existente, como una de tres opciones terapéuticas para intensificar el tratamiento (paso 3).

**Objetivos:** comparar la eficacia y la seguridad de la combinación de agentes antileucotrienos y CSI con la administración de la misma dosis de CSI, una mayor, o una reducción gradual de la dosis en niños y adolescentes con asma persistente que aún presentan síntomas a pesar de la administración de CSI de mantenimiento. Además, se deseaba determinar las características de los pacientes o los tratamientos, de haber alguna, que tuvieran influencia en la magnitud de la respuesta atribuible al agregado de antileucotrienos.

**Métodos de búsqueda:** se identificaron ensayos en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group [CAGR]), derivados de búsquedas sistemáticas en las bases de datos bibliográficas, que incluyen el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, AMED y CINAHL; y búsquedas manuales en revistas de enfermedades respiratorias y resúmenes de congresos, así como en el sitio web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Dicha búsqueda se realizó hasta enero de 2013.

**Criterios de selección:** se consideraron para inclusión los ensayos controlados aleatorios (ECA) realizados en niños y adolescentes con asma de uno a 18 años de edad, que aún presentaban síntomas a pesar de la administración de una dosis de mantenimiento estable de CSI y que recibieron antileucotrienos como agregado del CSI en comparación con la misma dosis de CSI, una mayor, o una reducción gradual de la dosis durante al menos cuatro semanas.

**Obtención y análisis de los datos:** se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar recomendados por la Colaboración Cochrane.

**Resultados principales:** cinco ensayos pediátricos (de grupos paralelos o cruzados [*crossover*]) cumplieron los criterios de inclusión. Se consideró que dos (40 %) ensayos presentaron un bajo riesgo de sesgo. Cuatro ensayos publicados, que representan a 559 niños (# seis años de edad) y adolescentes con asma leve a moderado, contribuyeron con datos a la revisión. Ningún ensayo incluyó a niños en edad preescolar. Todos los ensayos utilizaron montelukast como el agente antileucotrieno administrado durante entre 4 y 16 semanas. Tres ensayos evaluaron la combinación de antileucotrienos y CSI en comparación con la misma dosis de CSI solo (paso 3 *versus* paso 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el único ensayo que informó la cantidad de participantes con exacerbaciones que necesitaron corticosteroides orales en el plazo de cuatro semanas ( $n = 268$  participantes; cociente de riesgos [CR] 0,80; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,34 a 1,91). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cambio en el FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo) con una diferencia de medias (DM) de 1,3 (IC del 95%: -0,09 a 2,69) en este ensayo, aunque se observó una diferencia significativa entre los grupos en las tasas de flujo espiratorio máximo (TFEM) por la mañana (AM) y la noche (PM):  $n = 218$  participantes; DM 9,70 l/min (IC del 95 %: 1,27 a 18,13) y DM 10,70 (IC del 95%: 2,41 a 18,99), respectivamente. Un ensayo comparó la combinación de antileucotrienos y CSI con una dosis mayor del CSI (paso 3 *versus* paso 3). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en este ensayo en cuanto a la cantidad de participantes con exacerbaciones que necesitaron corticosteroides orales de rescate en el plazo de 16 semanas ( $n = 182$  participantes; CR 0,82; IC del 95%: 0,54 a 1,25), ni hubo diferencias significativas en las exacerbaciones que requirieron hospitalización. No hubo diferencias estadísticamente significativas con cualquier protocolo entre los grupos en los retiros generales o debidos a cualquier causa. Ningún ensayo exploró el impacto del agregado de antileucotrienos como una forma de reducir la dosis de CSI.

**Conclusiones de los autores:** el agregado de antileucotrienos al CSI no se asocia con una reducción estadísticamente significativa en la necesidad de corticosteroides orales de rescate, ni en el ingreso hospitalario en comparación con la misma dosis o una dosis mayor de CSI en niños y adolescentes con asma leve a moderada. Aunque los antileucotrienos se han autorizado para el uso en niños durante más de diez años, la escasez de ensayos pediátricos, la falta de datos en niños en edad preescolar y la variabilidad en el informe de resultados clínicos relevantes limitan considerablemente la posibilidad de establecer conclusiones sólidas. Actualmente no hay pruebas sólidas para apoyar la eficacia y la seguridad de los antileucotrienos para el tratamiento adicional al CSI como opción para el paso 3 en el arsenal terapéutico en niños con síntomas de asma no controlados que reciben CSI a dosis baja.