

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Giugno 2007

numero 6

OCCHIO ALL'EVIDENZA

L'associazione budesonide + formoterolo, sia come mantenimento che al bisogno, porta a dei vantaggi nel trattamento dell'asma bronchiale persistente?

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma.

O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED.

Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-136.

DOMANDA

Nei pazienti (adulti e bambini) con asma persistente la budesonide (BUD) + il formoterolo (FORM) utilizzati in associazione, sia come terapia di mantenimento sia al bisogno per controllare i sintomi, sono più efficaci di una dose fissa di BUD + FORM + beta due agonista a breve durata d'azione (SABA) o di una dose di BUD quattro volte superiore + SABA nel ridurre la frequenza di gravi riacutizzazioni di asma bronchiale?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR) a 3 bracci paralleli.

Occultamento della lista: riferito eseguito dall'autore.

Mascheramento: lo studio è stato effettuato in doppio cieco (investigatori, pazienti, valutatori degli eventi).

Periodo di follow-up: 1 anno.

Sede: multicentrico (246 centri in 22 paesi).

PARTECIPANTI

2760 pazienti di età 4-80 anni (età media 36 anni, femmine 55%, 12% bambini di età 4-11 anni) in trattamento con CSI a dosi costanti da almeno 3 mesi (da 400 a 1000 ugr/die gli adulti, da 200 a 500 ugr/die i bambini) per asma bronchiale con una storia di ≥ 1 episodio di broncospasmo nell'ultimo anno, con FEV1 60-100% del valore predetto e $\geq 12\%$ di reversibilità. Per essere eleggibili inoltre i pazienti dovevano aver utilizzato ≥ 12 inalazioni di broncodilatatori "as needed" (≥ 8 i bambini) negli ultimi 10 giorni di run-in.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere: I gruppo (n=925): BUD + FORM sia come mantenimento che as needed (budesonide 80 ug + formoterolo 4.5 ugr); II gruppo (n=909): BUD + FORM di mantenimento + terbutalina (SABA) 0.4 mg as needed; III gruppo (n=926) BUDH ad alte dosi (budesonide 320 ugr) di mantenimento + terbutalina 0.4 mg as needed (SABA). Tutti i pazienti ricevevano il trattamento X 2 volte al di, i bambini (4-11 anni) X 1 volta al di.

EVENTI CONSIDERATI

L'evento primario valutato è stato l'intervallo libero fino alla I riacutizzazione grave di asma (definita come deterioramento dei sintomi che rendeva necessario il ricovero o il trattamento in PS, un ciclo orale di CS, o una caduta del PEF $\leq 70\%$ rispetto al valore basale per due giorni consecutivi). Gli eventi secondari considerati erano: il numero di pazienti che presentavano una riacutizzazione grave, il tempo trascorso fino alla I riacutizzazione lieve (definita come 2 giorni consecutivi con o un PEF del mattino $< 80\%$ rispetto al valore basale o ≥ 2 inalazioni /die di utilizzo di farmaci as needed rispetto all'assunzione di base o di risvegli notturni a causa dell'asma.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

L'85% dei pazienti ha completato lo studio, l'analisi è stata condotta secondo il principio "intention to treat" (99.7% sono stati inclusi nell'analisi).

PRINCIPALI RISULTATI

L'intervallo prima della I riacutizzazione grave di asma è risultato significativamente più lungo nel gruppo trattato con Budesonide + Formoterolo, utilizzati sia per mantenimento che al bisogno, rispetto al gruppo che assumeva Budesonide + Formoterolo o Budesonide ad alte dosi [(a questi ultimi due gruppi venivano somministrati beta due agonisti a breve durata d'azione al bisogno ($p < 0.001$)). Inoltre i pazienti del I gruppo presentavano rispetto agli altri due gruppi un rischio significativamente minore di avere ≥ 1 riacutizzazione grave di asma durante il periodo dello studio (tabella 1), una funzionalità respiratoria migliore e 14 notti extra in più liberi da risvegli dovuti all'asma.

Tabella 1. Efficacia del trattamento con BUD + FORM utilizzati insieme sia come mantenimento che al bisogno.

Eventi a 1 anno

Eventi a 1 anno	Confronto	Frequenza eventi	RRR (IC 95%)	NNT
1,3 1 riacutizzazione di asma grave	BUD+FORM sia per mantenimento che al bisogno vs. BUD + FORM + SABA	16% vs 27%	43% (da 33 a 51)	9 (da 7 a 12)
	BUD+FORM sia per mantenimento che al bisogno vs. BUDH + SABA	16% vs 28%	41% (da 31 a 49)	10 (da 8 a 13)

BUD+FORM sia per mantenimento che al bisogno vs. BUDH + SABA

16% vs 28%

41% (da 31 a 49)

10

(da 8 a 13)

Abbreviazioni: RRR = Riduzione Relativa del Rischio con IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%), NNT = Number Needed To Treat calcolati dai dati dell'articolo con il Programma Confidence Interval Analysis vers 2.1.1.

BUD = budesonide, FORM = Formoterolo, BUDH = budesonide a dosi 4 volte superiori, SABA = beta-agonisti a breve d'urata d'azione.

CONCLUSIONI

Negli pazienti con asma persistente l'associazione BUD + FORM utilizzata sia come mantenimento che al bisogno è più efficace di dosi fisse di BUD + FORM e di dosi 4 volte più elevate di BUD (+ l'aggiunta in questi ultimi due casi di beta-agonisti a breve durata d'azione).

COMMENTO

La combinazione di CSI (cortisonici inalatori) + LABA (beta-due agonisti long-acting) viene consigliata negli adulti e nei bambini di età tra i 5 e i 12 anni da numerose Linee Guida internazionali^{1,2} nella terapia dell'asma persistente da moderato a grave, quando i CSI a basso dosaggio non abbiano permesso un adeguato controllo della sintomatologia e della funzionalità respiratoria e preferibilmente prima di aumentare la dose di CSI. Una recente Revisione Sistemática³ di 30 Studi Clinici Randomizzati (27 adulti, 3 pediatrici) ha confermato la validità di queste raccomandazioni negli adulti, dimostrando come l'associazione CSI + LABA sia più efficace rispetto a dosi più elevate di CSI, nel migliorare la funzionalità polmonare, ridurre i sintomi e il consumo dei beta due agonisti "al bisogno", pur non diminuendo le riacutizzazioni che richiedono l'uso dei CS sistemici.

Per l'esiguità degli studi inclusi non è stato però possibile giungere a delle conclusioni definitive in campo pediatrico. Altri autori, esaminando solo gli studi nei bambini in trattamento di mantenimento con LABA + CSI⁴, hanno notato come in questa fascia di età il rischio relativo di ospedalizzazioni per asma sia particolarmente elevato, variabile da 3.3 a 21.6 e sollevano dubbi sull'opportunità di somministrare i LABA come terapia add-on nell'asma bronchiale. O'Byrne et al hanno voluto verificare con questo trial se si ottenessero dei vantaggi nell'utilizzare una variante di questo schema terapeutico che prevedeva l'associazione di budesonide + formoterolo, somministrati non solo come mantenimento, ma

anche "as needed", sfruttando la rapida comparsa d'azione di questo beta-agonista long acting e la possibilità di ripeterne più volte la dose^{5,6}. Tutti e 3 i trattamenti (BUD + FORM sia per mantenimento che al bisogno, BUD + FORM come mantenimento + SABA al bisogno, BUD ad alte dosi + SABA al bisogno) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi di asma, i risvegli notturni, l'utilizzo dei broncodilatatori e la funzionalità respiratoria dei pazienti, rispetto a quanto da essi presentato durante il periodo di run-in.

L'associazione BUD + FORM come mantenimento e al bisogno si è però rivelata superiore rispetto agli altri due interventi, nel prolungare il momento di comparsa della I grave riacutizzazione d'asma, nel migliorare la funzionalità respiratoria e il controllo in generale dell'asma (con un significativo minor consumo diurno e notturno di broncodilatatori e minori risvegli notturni equivalenti a 14 notti in più senza disturbi in un anno). La possibilità di ripetere più volte la dose di cortisone inalatorio in base alle necessità del paziente nel gruppo BUD/FORM sia come mantenimento che al bisogno, non ha neppure portato ad un "abuso" di CSI/LABA (la dose media giornaliera di budesonide è stata di 240 ugr negli adulti e 126 ugr nei bambini), né sono stati documentati segni di tolleranza ai LABA, dal momento che i miglioramenti dei marker del controllo dell'asma si sono mantenuti durante i 12 mesi dello studio.

Dobbiamo però fare alcune considerazioni sul disegno di questo studio e sul reale significato clinico dei risultati ottenuti: 1) un punto critico è la dose di CSI scelta dagli autori nella combinazione BUD + FORM: 80 ugr/die X 2 negli adulti e X 1 nei bambini di budesonide, in pazienti che prima di essere arruolati erano in trattamento con dosi di cortisone almeno due volte superiori e che per giunta non avevano un asma perfettamente controllato (presentavano solo 1 giorno libero da sintomi su 4, 1 notte su 5 risvegli a causa dell'asma e utilizzavano durante gli ultimi 10 giorni di run-in i beta due agonisti a breve durata d'azione numerose volte, ≥ 12 inalazioni gli adulti e ≥ 8 i bambini: la marcata riduzione nella dose di CSI avrebbe potuto facilitare la comparsa di riacutizzazioni, favorendo gli esiti diversi ottenuti con i tre approcci; 2) dal grafico dell'articolo non è possibile quantificare in media il vantaggio nel tempo di comparsa della I grave riacutizzazione d'asma ottenuto da coloro assumevano BUD + LABA sia come mantenimento che "as needed"; 3) le differenze tra i 3 gruppi ancorché statisticamente significative sono spesso di scarso significato clinico: ad esempio il gruppo che assumeva BUD + FORM sia come mantenimento che al bisogno ha finito per guadagnare rispetto agli altri due gruppi in media solo 10-15 l/min di PEF diurno e notturno e 0.08-0.10 L di FEV1, differenze non certo eclatanti e che non si sono tradotte in una differenza nella percentuale dei giorni liberi da sintomi dall'asma fra i due gruppi che assumevano il broncodilatatore a lunga durata d'azione; 4) da non sottovalutare

poi il possibile conflitto di interesse, dal momento che numerosi investigatori hanno ricevuto per questo trial “grants” economici dalla ditta produttrice del farmaco testato.

Last but not least i pazienti che utilizzavano l’associazione a dosi fisse di BUD/FORM +SABA “as needed” non hanno ricavato un reale vantaggio clinico rispetto a coloro che assumevano CS ad alte dosi (BUDH + SABA), perché questi ultimi presentavano meno riacutizzazioni gravi da richiedere l’ intervento del medico (la differenza non è però significativa) e un intervallo più lungo di tempo libero fino al momento della III riacutizzazione, pur registrando alla fine dello studio dei valori di PEF appena (anche se significativamente) inferiori.

Bibliografia

- Guida tascabile per il trattamento e la prevenzione dell’asma nel bambino. Progetto Mondiale Asma (versione aggiornata 2004).
- British Thoracic Society: British Guideline on the management of asthma revised edition april 2004. www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html.
- Greenstone IR; Ni Chroinin MN; Masse V; Danish A; Magdalinos H; Zhang X; Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatric Pulmonol* 2003;36:391-98.
- Van der Woude HJ, Boorsma M, Bergqvist PBF, Aalbers R. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacoline-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:89-95.
- Balanag VM, Yunus F, Yang P-C, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler is as effective and well tolerated as salbutamol in relieving acute asthma in adults and adolescent [abstract]. *Eur Respir J* 2003;22:445s.