

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Ottobre 2009

numero 8

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Negli adulti con asma bronchiale non ben controllato l'inibitore di pompa non è efficace nel migliorare i sintomi di broncospasmo

Daniele Radzik

*Pediatra di famiglia Asolo (TV)***Indirizzo per corrispondenza:** dradzik@alice.it

Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. Mastronarde et al. per The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *N Engl J Med* 2009;360:1487-1499.

DOMANDA

Nei pazienti adulti affetti da asma bronchiale non adeguatamente controllato con l'uso di steroidi inalatori e che non hanno alcun o che hanno solo minimi sintomi clinici di reflusso gastro-esofageo, l'inibitore di pompa protonica esomeprazolo è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza degli episodi di scarso controllo del broncospasmo?

METODI

Disegno: Studio Randomizzato Controllato (SRC) a due gruppi paralleli (intervento attivo vs placebo), stratificato per centro di appartenenza e a blocchi. Gli Autori riportano come la ditta produttrice del farmaco oggetto di questo studio non abbia avuto alcun ruolo nella progettazione e nella conduzione dello stesso, nell'interpretazione e nell'analisi dei dati.

Occultamento della lista di randomizzazione: viene riferito che si è provveduto al nascondimento della lista di assegnazione, anche se non viene fornito alcun dettaglio in merito.

Cecità: doppio cieco (gli investigatori e pazienti).

Periodo di follow-up: lo studio è durato 6 mesi.

Sede: 19 centri clinici, per lo più universitari, degli Stati Uniti e del Canada.

Partecipanti: 412 pazienti adulti di età > 18 anni (media 42 anni, range 29-55 anni; maschi 32%, bianchi 50%, neri 38%, ispanici 9%, ex fumatori 17%), affetti da asma diagnosticato da un medico, con test alla metacolina positivo o con documentazione di > 12% di aumento del FEV 1 dopo bronco

dilatazione, che erano in trattamento da almeno 8 settimane con uno steroide inalatorio a dosi moderate-alte (equivalenti a ≥ 400 μ gr di fluticasone giorno) e che avevano uno scarso controllo dei loro sintomi [definito o da uno score del Questionario della Juniper (JACQ) ≥ 1.5 , su di una scala da 0 a 6, con punteggi più bassi indicanti un miglior controllo e con 0.5, la minima differenza clinicamente importante fra gli score o dall'aver avuto > 1 episodio acuto di broncospasmo che aveva richiesto una visita medica non programmata nell'anno precedente]. Venivano esclusi coloro che avevano fumato sigarette nei 6 mesi precedenti o che avevano fumato per più di 10 anni, quelli che avevano un FEV 1 $\leq 50\%$ del valore predetto (in media il FEV1 risultò essere del 77% del valore predetto), coloro che avevano subito interventi chirurgici per ulcera peptica o per reflusso o che presentavano indicazioni cliniche al trattamento con soppressori dell'acidità (ad es. ≥ 2 episodi per settimana di bruciore retro sternale che richiedevano antiacidi) o che assumevano farmaci che potevano interagire con gli inibitori di pompa protonici, come la teofilina, il ferro, il warfarin, gli antifungini e la digitale; le donne in gravidanza, quelli che non potevano tollerare gli inibitori di pompa, quelli che avevano gravi malattie che potevano interferire nel trial.

Circa il 15% dei partecipanti riportava una storia di sintomi di RGE, ma il loro score dei sintomi GSAS era basso (numero di sintomi in media 7 su 15, punteggio medio del distress 0.55 su 3). Il RGE valutato prima dell'inizio dello studio con il Ph-metro ambulatoriale risultò presente nel 41% dei pazienti del gruppo placebo e nel 40% di quelli del gruppo attivo. Il 50% aveva fatto uso di corticosteroidi orali nel corso dell'anno precedente, 2/3 stava assumendo CSI in combinazione con i LABA, l'80% utilizzava beta 2 agonisti a breve durata d'azione ≥ 2 volte alla settimana. La media dello score della Juniper (JACQ) era di 1.9.

Intervento

I partecipanti, dopo un periodo di run-in di 2-8 settimane, durante il quale compilavano un diario clinico e venivano sottoposti a Ph-metria esofagea, sono stati randomizzati a ricevere X 24 settimane:

- I gruppo (208 pazienti): trattamento attivo consistente in 1 cpr di esomeprazolo (Nexium, Astra-Zeneca) da 40 mg X 2 al giorno.
- Il gruppo (204 pazienti): placebo (preparato dall'Astra-Zeneca) in cpr simile per apparenza, odore e sapore.

Sono state effettuate visite di controllo mensili durante tutto il periodo dello studio, in occasione delle quali venivano raccolti i diari clinici in cui i pazienti registravano i propri sintomi, il Picco di flusso del mattino, i risvegli notturni, la frequenza di utilizzo dei broncodilatatori; nella stessa seduta venivano anche poste domande per la valutazione dei vari questionari della Qualità della Vita e di quelli delle determi-

nazione dei sintomi di reflusso gastro-esofageo (*Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale*= GSAS versione Distress, che misura sia il numero che la gravità degli episodi). La registrazione del tracciato, effettuato con un pHmetro ambulatoriale, doveva durare almeno 16 ore ed includere almeno un pasto e due ore di monitoraggio in posizione supina. La presenza di reflusso era definita in presenza di un pH < 4 o in > 5.8% del tempo totale o in > 8.2% del tempo che il paziente era in piedi o in > 3.5% del tempo che era disteso). Un paziente veniva considerato “compliance” quando assumeva entrambe le dosi giornaliere del farmaco o del placebo per almeno l’80% dei giorni dello studio.

Eventi considerati

L’evento primario era rappresentato dalla frequenza degli episodi di scarso controllo dell’asma, definiti da una delle seguenti condizioni: riduzione di almeno il 30% del Picco di Flusso del mattino per due giorni consecutivi, rispetto al valore best raggiunto durante il periodo di run-in; visita non programmata a causa dei sintomi di asma; necessità di iniziare a causa della malattia, un ciclo di prednisone per os. Gli eventi secondari consistevano nelle variazioni prima dell’inizio dello studio e dopo 24 settimane: del FEV1 pre e post bronco dilatazione, della reattività alla meta colina espressa come concentrazione inalata che causava una riduzione del 20% del FEV1 (PC20), in coloro che avevano $\geq 70\%$ del FEV1, dello score del Questionario della Juniper, dello score dell’indice delle utility dei sintomi di asma, dello score della Qualità della Vita (misurata con il MiniAQLQ e con l’Sf-36), dello score dei sintomi di reflusso.

Gli investigatori hanno calcolato prima di iniziare il loro stu-

dio, che avrebbero dovuto arruolare 400 partecipanti per avere un potere dal 77% al 97% di dimostrare una differenza relativa del 33% (ritenuta dagli investigatori come minima differenza clinicamente rilevante) per quanto riguarda l’evento primario fra gruppo attivo e quello di controllo; da trial precedenti si poteva supporre in quest’ultimo una frequenza di scarso controllo del 40-60%.

Follow-up dei pazienti

Il 10% dei pazienti non ha completato lo studio. Gli Autori dichiarano di aver eseguito le loro analisi secondo il principio “Intention To Treat” (ITT) che prevede il computo dei dati di tutti i pazienti secondo il gruppo per il quale sono stati randomizzati, indipendentemente dall’aver o meno completato lo studio o assunto i farmaci. In realtà, a causa della mancanza di informazioni disponibili, 19 partecipanti (4,6%) sono stati esclusi dall’analisi finale.

PRINCIPALI RISULTATI

Evento primario: il gruppo esomeprazolo e quello placebo hanno presentato complessivamente al termine dello studio una frequenza simile di episodi di scarso controllo della loro asma (2.5 vs 2.3 eventi per persona per anno); anche la frequenza annuale dei singoli componenti dell’evento primario (utilizzo dei cortisonici orali, visite non programmate, ecc.) non è risultata significativamente differente nei 2 gruppi (Tabella 1). L’aderenza al trattamento è risultata buona, dal momento che > 85% dei pazienti ha assunto entrambe le dosi giornaliere previste, come risultava dai diari compilati.

Tabella 1. Frequenza* dell’evento primario e delle sue componenti al termine del follow-up

Evento	Esomeprazolo (n=200)	Placebo (n=193)	p
≥ 1 episodio di scarso controllo dell’asma	42%	42%	NS
$\geq 30\%$ di caduta del PEF per 2 gg consecutivi	28%	26%	NS
Utilizzo di almeno 1 ciclo di CSI orali	21%	24%	NS
≥ 1 Visite non programmate	18%	17%	NS

Legenda: * relativa alla percentuale dei pazienti. p = significatività

Eventi secondari: la funzionalità polmonare (misurata con: lo spirometro, il test di bronco dilatazione, il Picco di flusso, il test alla metacolina) non si è modificata durante lo studio e non c’è stata differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi.

I sintomi di asma, quelli del controllo della Qualità della Vita e quelli del RGE sono migliorati lievemente, ma non sono mai risultati significativamente diversi.

Neppure l’analisi dei sotto gruppi ha dimostrato alcun benefi-

cio legato al trattamento in coloro che presentavano un documentato RGE rispetto a coloro che risultavano negativi alla pH metria.

L’esomeprazolo è stato in genere ben tollerato, ma un numero maggiore di partecipanti ha interrotto la terapia nel gruppo attivo rispetto a quello placebo (9 vs 3) a causa di reazioni avverse. Quelle importanti sono state poche e non significativamente differenti in entrambi i gruppi (11 vs 17, p= 0.25), Tabella 2. Un paziente nel gruppo esomeprazolo è deceduto dopo un intervento per un carcinoma bronchiale scoperto durante lo studio.

Tabella 2. Reazioni avverse gravi

	Esomeprazolo	Placebo
Riacutizzazioni d'asma che hanno richiesto il ricovero	3	4
Ricoveri o visite in PS per malattie acute, operazioni o traumi	6	10
Polmonite	1	
Ricovero per possibile ischemia cardiaca	0	2
Totale	10	16

CONCLUSIONI

L'utilizzo di un inibitore di pompa protonica somministrato in dosi sufficienti a sopprimere l'acidità gastrica non riesce a migliorare il controllo dell'asma in pazienti con scarso controllo della loro malattia, che non presentano frequenti sintomi di reflusso gastro-esofageo.

COMMENTO

Numerose linee guida internazionali per il trattamento dell'asma¹ raccomandano che i pazienti con scarso controllo dei loro sintomi (soprattutto se notturni), debbano essere sottoposti ad accertamenti per valutare la presenza di eventuali altre patologie concomitanti (reflusso gastro-esofageo, obesità, apnee ostruttive nel sonno, rinite e sinusite, depressione), che potrebbero contribuire alla scarsa responsività della terapia tradizionale: se un reflusso gastro-esofageo ad esempio viene trovato, si suggerisce allora di aggiungere alla terapia in corso un'inibitore di pompa. Questo studio cerca di fare chiarezza proprio su quest'ultimo aspetto: il RGE ha veramente un ruolo nel mantenere e/o nel determinare sintomi di asma? La risposta data dagli investigatori è no, non esiste evidenza nel prescrivere un inibitore di pompa protonica in pazienti adulti asmatici con lo scopo di migliorare il loro controllo su questa malattia, a meno che essi non abbiano sintomi chiari e documentati di reflusso (in questo caso l'indicazione è indipendente dall'asma). E neppure esiste un particolare sottogruppo di asmatici, che può trarne beneficio. Possiamo essere confidenti in queste conclusioni, dal momento che il trial di Mastronarde et al², è stato ben progettato e rigorosamente condotto: la possibilità di bias è perciò ridotta al minimo. La mancanza di efficacia riscontrata da parte dell'inibitore di pompa sulla reattività alla metacolina dagli investigatori, confermerebbe poi indirettamente anche come l'infiammazione delle vie aeree dovuta a microaspirazioni non rappresenti un possibile meccanismo di scarso controllo dell'asma in pazienti con sintomi persistenti di broncospasmo nonostante l'utilizzo di cortisonici inalatori. Sorprende forse un poco l'alto numero di partecipanti in cui è stata registrata mediante pHmetria la presenza di GER (il 40%). Infine va segnalato come la dose di esomeprazolo impiegata dagli autori di questo studio², seppur efficace nel prevenire il reflusso gastrico acido, non sia in grado di prevenire quello alcalino, che può scatenare un riflesso esofageo tale di indurre un'infiammazione delle vie aeree.

Bibliografia

- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis

and management of asthma: full report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (Accessed March 16, 2009, at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.)

- The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. N Engl J Med 2009;360:1487-99.