

Uso dei corticosteroidi inalatori al bisogno nell'asma persistente lieve

Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale L. Morgagni - G. Pierantoni, AUSL di Forlì

Recensione dell'articolo: Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:650-7.

Abstract

Inhaled corticosteroids as rescue medication in mild persistent asthma

Daily use of inhaled corticosteroids is the mainstay for persistent asthma in children and adolescents. However, long-term treatment with inhaled corticosteroids has the potential for systemic side effects and patients' compliance is often suboptimal. Weaning or withdrawal (step-down) of treatment, after asthma control is achieved, is suggested but evidence-based recommendations are lacking. A recent study from five clinical centres in the USA indicates that rescue inhaled beclomethasone in association with albuterol could be a suitable step-down approach in children with mild persistent asthma. Additional randomised trials are needed to confirm this observation, searching for a strategy that can improve the compliance, control asthma exacerbations and minimise side effects of long-term corticosteroid treatment.

Quaderni acp 2011; 18(4): 150-153

Key words Beclomethasone. Mild persistent asthma. Linear growth

I corticosteroidi inalatori sono un elemento fondamentale nella terapia dell'asma persistente nel bambino in età scolare e nell'adolescente. Il trattamento a lungo termine con i corticosteroidi inalatori non è, peraltro, privo di effetti collaterali e la compliance spesso incerta. Si pone il problema di quale strategia di step-down adottare una volta ottenuto un soddisfacente controllo dei sintomi nel bambino con asma persistente lieve. Un recente studio multicentrico statunitense indica come possibile scelta terapeutica l'uso, come farmaco di pronto impiego, secondo necessità, del beclometasone dipropionato somministrato in associazione con il salbutamolo. Occorrono ulteriori studi che confermino questa osservazione, ma l'obiettivo resta la prevenzione delle esacerbazioni asmatiche, riducendo al minimo i possibili effetti collaterali di una terapia protratta.

Parole chiave Beclometasone. Asma persistente lieve. Crescita staturale

I corticosteroidi inalatori (CSI) sono un elemento fondamentale nella terapia dell'asma lieve-moderato nel bambino in età scolare e nell'adolescente. Nonostante il loro utilizzo anche prolungato e precoce non sia in grado di modificare la storia naturale dell'asma (studi PEAK, IFWIN e PAC) e non sia sempre associato a un miglioramento della funzione polmonare a lungo termine, tuttavia i vantaggi associati a un efficace trattamento antinfiammatorio appaiono indiscutibili [1-4]. I CSI controllano l'infiammazione eosinofila, influiscono positivamente sul calibro e sulla reattività bronchiali, proteggono contro l'asma da esercizio fisico e da stimolazione allergica

e prevengono le riesacerbazioni [5]. Per quanto non vi sia dimostrazione certa che l'uso dei CSI sia in grado di modificare la storia naturale dell'asma, tuttavia è riportato un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita ed è anche segnalata una riduzione della morbilità e mortalità per asma [6]. Questi aspetti hanno trovato ampio spazio nelle più diffuse linee guida internazionali che raccomandano il trattamento continuativo con CSI a basse dosi nei bambini con asma lieve persistente al fine di controllare i sintomi e prevenire le riacutizzazioni [7-8]. Alcuni problemi restano, comunque, irrisolti: i possibili effetti sulla crescita staturale che sembrano tutt'altro che trascurabili, quale debba essere la durata stessa del trattamento, la spontanea tendenza dei pazienti a interrompere la terapia una volta raggiunto il controllo dei sintomi e i possibili regimi terapeutici alternativi che consentano uno *step-down*, utile sotto il profilo della sicurezza, ma, allo stesso tempo, accettabile sia in termini di compliance che di efficacia nella prevenzione delle riesacerbazioni [9].

rabili, quale debba essere la durata stessa del trattamento, la spontanea tendenza dei pazienti a interrompere la terapia una volta raggiunto il controllo dei sintomi e i possibili regimi terapeutici alternativi che consentano uno *step-down*, utile sotto il profilo della sicurezza, ma, allo stesso tempo, accettabile sia in termini di compliance che di efficacia nella prevenzione delle riesacerbazioni [9].

Lo studio TREXA (Treatment for Asthma)

Lo studio multicentrico statunitense di Martinez e coll., che recensiamo, affronta alcuni di questi problemi aperti con un disegno fattoriale 2x2, nel quale si mettono a confronto quattro trattamenti con un doppio cieco randomizzato della durata di 44 settimane in bambini e adolescenti (6-18 anni) con asma lieve persistente. TREXA vuole verificare se la sospensione del CSI quotidiano, una volta raggiunto il controllo dell'asma, porti a un aumento del rischio di esacerbazione e se l'associazione del beclometasone al salbutamolo nella terapia di pronto intervento (indipendentemente dal fatto che sia in atto o meno una terapia continuativa con CSI) prevenga le riesacerbazioni meglio del solo salbutamolo. Lo schema dello studio è sintetizzato nella *tabella 1*. In sintesi, dopo un periodo di run-in di 4 settimane in terapia quotidiana con beclometasone inalatorio (40 µg x 2/die) e salbutamolo più placebo al bisogno, durante il quale l'asma doveva essere ben controllato e non dovevano verificarsi riesacerbazioni, i pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a ciascuno dei quattro trattamenti previsti dal disegno dello studio:

1. Beclometasone x 2/die più beclometasone e salbutamolo al bisogno (gruppo 1 - COMBINATO).

Per corrispondenza:
Enrico Valletta
e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

telescopio

TABELLA 1: SCHEMA DEI TRATTAMENTI OGGETTO DELLO STUDIO (VEDI TESTO)

| Terapia continuativa \ Terapia al bisogno | Beclometasone + Salbutamolo | Placebo + Salbutamolo |
|---|---|---|
| Beclometasone quotidiano | COMBINATO (Gruppo 1) randomizzati 71; completati 63 | BECLOMETASONE QUOTIDIANO (Gruppo 2) randomizzati 72; completati 63 |
| Placebo quotidiano | BECLOMETASONE AL BISOGNO (Gruppo 3) randomizzati 71; completati 58 | PLACEBO (Gruppo 4) randomizzati 74; completati 50 |

TABELLA 2: HAZARD RATIOS (IC 95%) DI RIESACERBAZIONE ASMATICA RISPETTO AL GRUPPO 4 (PLACEBO)

| Terapia continuativa \ Terapia al bisogno | Beclometasone + Salbutamolo | Placebo + Salbutamolo |
|---|---|---|
| Beclometasone quotidiano | 0,56 (0,32-0,96) $p=0,033$ (*Hochberg, $p=0,066$) | 0,49 (0,28-0,85) $p=0,011$ (*Hochberg, $p=0,033$) |
| Placebo quotidiano | 0,62 (0,37-1,05) $p=0,073$ (*Hochberg, $p=0,073$) | PLACEBO |

* Correzione di Hochberg per confronti multipli

TABELLA 3: FREQUENZA (IC 95%) DEI FALLIMENTI TERAPEUTICI NEI QUATTRO GRUPPI E CONFRONTO RISPETTO AL GRUPPO 4 (PLACEBO)

| Terapia continuativa \ Terapia al bisogno | Beclometasone + Salbutamolo | Placebo + Salbutamolo |
|---|-----------------------------|---------------------------|
| Beclometasone quotidiano | 5,6% (1,6-14%) $p=0,012$ | 2,8% (0-12%) $p=0,009$ |
| Placebo quotidiano | 8,5% (2-15%) $p=0,024$ | 23% (14-34%) |

2. Beclometasone x 2/die più placebo e salbutamolo al bisogno (gruppo 2 - BECLOMETASONE QUOTIDIANO).
3. Placebo x 2/die più beclometasone e salbutamolo al bisogno (gruppo 3 - BECLOMETASONE AL BISOGNO).
4. Placebo x 2/die più placebo e salbutamolo al bisogno (gruppo 4 - PLACEBO).

Il calcolo della numerosità del campione poneva come obiettivo il raggiungimento di 280 partecipanti allo studio, divisi in quattro gruppi di 70 soggetti ciascuno. La dose quotidiana di beclometasone era 1 puff (40 µg) mattino e sera e quella di beclometasone al bisogno era 2 puff ogni 2 puff (180 µg) di salbutamolo necessari per risolvere il sintomo. Obiettivo primario dello studio era verificare il tempo trascorso prima di incorrere in un'esacerbazione dell'asma che richiedesse l'uso sistemico del prednisone. Gli obiettivi secondari includevano la valutazione del

FEV₁, dell'ossido nitrico esalato, del diario dei sintomi, dei questionari sul controllo dell'asma e sulla qualità di vita e l'andamento della crescita staturale. L'analisi statistica, effettuata per *intention to treat* utilizzando un modello di Cox, ha dovuto fare i conti, secondo gli Autori, con un'inattesa interazione tra beclometasone quotidiano e di pronto impiego e con una modifica, in corso d'opera, di alcuni criteri (relativi alle misure di funzionalità respiratoria e di broncoreattività) di eleggibilità alla randomizzazione. Questo ha portato a privilegiare il confronto separato tra i gruppi in trattamento (gruppi 1, 2 e 3) con il solo gruppo placebo (gruppo 4) e alla necessità di adottare un metodo statistico di correzione per confronti multipli (secondo Hochberg). Viene sottolineata dagli Autori la completa indipendenza dei ricercatori rispetto alla ditta fornitrice del beclometasone e del placebo per tutto quanto ha riguardato

la conduzione, l'elaborazione e la stesura dello studio.

Risultati

L'analisi dei dati ha evidenziato un minor rischio di riesacerbazione asmatica nei bambini che erano in beclometasone quotidiano (gruppi 1 e 2) rispetto a quello trattato con placebo (gruppo 4), tendenza (per quanto non statisticamente significativa) confermata anche nel gruppo 3 (beclometasone al bisogno) rispetto al gruppo 4 (placebo). Il nuovo approccio statistico al quale sono stati costretti gli Autori per i motivi già accennati (confronto di ciascuno dei tre gruppi di trattamento vs il gruppo placebo) ha reso necessaria una correzione dei valori di significatività secondo Hochberg (meno conservativa del test di Bonferroni), non del tutto irrilevante ai fini dell'interpretazione finale dei risultati (tabella 2). Il 60% di quelli che venivano definiti *fallimenti della terapia* (in tutti i casi la

necessità di un secondo trattamento con prednisone nell'arco di sei mesi) si è verificato nel gruppo placebo, con una frequenza evidentemente superiore rispetto agli altri gruppi (tabella 3).

Tra gli obiettivi secondari va segnalato che l'uso del beclometasone al bisogno non ha influito sulla percentuale di giorni con asma ben controllato, né sulla qualità di vita o sulla frequenza del ricorso al salbutamolo. Molto evidente, invece, la riduzione dell'ossido nitrico esalato (riduzione dell'infiammazione delle vie aeree) nei bambini sottoposti a trattamento quotidiano con beclometasone (gruppi 1 e 2).

Dopo 44 settimane di studio i bambini che erano stati trattati continuativamente con il CSI (gruppi 1 e 2) erano cresciuti meno (-1,1 cm: DS 0,3) dei coetanei che avevano utilizzato il beclometasone solo episodicamente (gruppo 3) o non lo avevano utilizzato per nulla (gruppo 4). Nessuna influenza sulla crescita in altezza era da attribuire, invece, al beclometasone somministrato esclusivamente come terapia di pronto intervento (gruppo 3).

Quali indicazioni

Rispetto all'obiettivo iniziale – cioè verificare se l'uso esclusivamente al bisogno dell'associazione beclometasone più salbutamolo fosse in grado di ridurre la frequenza delle esacerbazioni d'asma anche in assenza di una copertura continuativa con il CSI – alcune indicazioni sembrano emergere con discreta evidenza. La prima è che lo *step-down* dall'utilizzo continuativo a quello episodico (in associazione con il salbutamolo) del CSI è strada percorribile nell'asma lieve persistente dopo avere ottenuto un prolungato controllo dei sintomi. Quanto prolungato? Le linee guida britanniche e statunitensi dicono almeno tre mesi ed è questa un'indicazione sulla quale anche gli Autori dello studio concordano [7-8]. Chi ha fatto esclusivamente uso del beclometasone al bisogno (sempre associato al salbutamolo, s'intende) non sembra andare molto diversamente da chi ha fatto il CSI continuativamente, nel momento della comparazione con il placebo. Ma, ripetiamo, il confronto finale è stato fatto per ciascuno dei tre gruppi di tratta-

to contro il gruppo placebo e una parola definitiva non è possibile dirla. L'assunto iniziale che il trattamento combinato riducesse ulteriormente il rischio di esacerbazione rispetto al beclometasone quotidiano e al beclometasone al bisogno non ha trovato conferma nei dati di questo lavoro. Precedenti esperienze relative all'impiego dell'associazione budesonide/formoterolo sembravano indicare un più chiaro effetto additivo della budesonide associata al beta2 long-acting pur in presenza di un trattamento di base con CSI [10-12]. Le considerazioni possibili sono diverse; quello che è valido per il beta2 long-acting (formoterolo) può non valere per lo short-acting (salbutamolo); il fenotipo asmatico dei pazienti studiati è, come spesso succede, difficilmente confrontabile nei diversi setting di ricerca e, infine, è anche possibile che l'effetto additivo del trattamento combinato in corso di terapia continuativa con CSI sia meno marcato di quanto si pensi e, quindi, più difficile da apprezzare statisticamente.

Tutto sommato, qualche soddisfazione in più sembra emergere dai dati relativi a uno degli obiettivi secondari, ma che, a ben vedere, secondario non è poi troppo: l'effetto del CSI a lungo termine sulla velocità di crescita nel bambino. I bambini trattati continuativamente con il CSI erano cresciuti meno dei coetanei che avevano utilizzato il beclometasone solo episodicamente o non lo avevano utilizzato per nulla. È una conferma di timori già ripetutamente esplorati in letteratura e uno stimolo in più a cercare strategie di *step-down* che riducano il carico giornaliero di corticosteroidi senza pregiudicare il controllo dell'asma e la qualità di vita del bambino. Oltre al deficit di crescita sarebbe stato interessante conoscere anche i dati staturali effettivi dei bambini in ciascun gruppo e, considerando l'ampio range di età, una stratificazione in classi d'età avrebbe consentito una migliore comprensione di quanto osservato.

Controllo dell'asma: il presente e il futuro

Da quando è apparso chiaro che l'asma è essenzialmente una malattia infiammato-

ria delle vie aeree, l'utilizzo dei CSI si è progressivamente affiancato a quello più tradizionale dei broncodilatatori e costituisce oggi l'elemento fondante della strategia di trattamento dell'asma persistente. I CSI a dosi progressivamente crescenti, con o senza l'associazione di un beta2 agonista, trovano impiego nelle forme persistenti lievi così come in quelle più gravi con indubbi vantaggi, ormai ampiamente dimostrati, in termini di controllo dei sintomi, qualità di vita, riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità [7-13]. È esperienza comune la drammatica riduzione dei ricoveri per asma negli ultimi 10-15 anni, segno di una accresciuta capacità di gestione e di controllo della malattia a livello ambulatoriale.

I farmaci efficaci ci sono, quindi, ma la prolungata compliance con il trattamento inalatorio, necessaria per poter mantenere un duraturo controllo dei sintomi, rappresenta un problema di non facile soluzione [14]. I pazienti preferiscono i farmaci somministrati per via orale piuttosto che per via inalatoria e l'80% dei soggetti che sembrano avere un asma difficile da trattare, in realtà, intraprende incoantemente la terapia inalatoria prescritta o, addirittura, la sospende. Se, nelle forme di asma persistente più impegnative, la motivazione alla terapia continuativa con CSI (qui a dosi più elevate) è comprensibilmente maggiore, probabilmente sono proprio i soggetti con asma lieve-medio ad avere una compliance terapeutica meno buona una volta raggiunto un accettabile controllo dei sintomi. D'altra parte le raccomandazioni riguardo alla durata del trattamento, ai tempi e alle modalità della sua sospensione, le possibili terapie alternative poggiano su evidenze non fortissime e lasciano un certo (troppo?) spazio di manovra. Vanno anche considerati i rischi di una terapia corticosteroidica prolungata che, per quanto condotta con farmaci inalatori a basso indice di assorbimento sistemico, non sono privi di effetti collaterali sulla crescita staturale. E su questo, come abbiamo visto, anche i dati di Martinez e coll. sono in accordo con la letteratura prevalente. Nell'attesa che nuove strategie terapeutiche dimostrino la loro effi-

cacia (la recente revisione di Barnes illustra molto bene le più accreditate linee della ricerca farmacologica applicata all'asma), si cerca di capire come gestire al meglio la terapia con i CSI e, soprattutto, come "svezzare" in maniera ragionata il bambino con asma lieve persistente da un trattamento cronico efficace senza esporlo a pericolose riesacerbazioni [15]. L'impiego del CSI come trattamento di pronto intervento, in associazione al broncodilatatore, è un'ipotesi ragionevole di *step-down* terapeutico che attende più robuste conferme da trial randomizzati. Un disegno (senz'altro più semplice di quello di Martinez e coll.) che metta a confronto il trattamento con CSI continuativo e beta2 short-acting al bisogno vs CSI e beta2 agonista entrambi al bisogno potrebbe dare utili indicazioni [9]. ♦

Non conflitti di interesse da parte degli Autori.

Bibliografia

- [1] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
- [2] Murray CS, Woodcock A, Lamgley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double blind randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
- [3] Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
- [4] Lødrup Carlsen KC, Devulapalli CS, Mowinckel P, et al. Lung function at 10 yrs is not improved by early corticosteroid treatment in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:814-22.
- [5] Parameswaran N. Early interventions with inhaled corticosteroids in asthma: benefits and risks. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:12-5.
- [6] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
- [7] National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2007: 373-417. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
- [8] British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;63 (suppl 4):1-121.
- [9] Checkley W. New insights into the treatment of persistent asthma. *Lancet* 2011;377:614-6.
- [10] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
- [11] Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
- [12] Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
- [13] Bateman ED, Hurol SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:1431-78.
- [14] Burgess SW, Sly PD, Morawska A, Devadason SG. Assessing adherence and factors associated with adherence in young children with asthma. *Respirology* 2008;13:559-63.
- [15] Barnes PJ. New therapies for asthma: is there any progress? *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:335-43.

NO COMMENT

E. COLI, GERMI DI SOIA E "CLOSE COLLABORATION"

1. Il 22 maggio la Germania segnala, ad Amburgo, un sostanziale aumento dei casi di sindrome uremico-emolitica e di diarrea emattica da *E. coli* produttore di tossina Shiga-simile.
2. L'Istituto, famosissimo, R. Kock riporta uno studio caso-controllo che attribuisce al cetriolo la colpa dell'evento.
3. Le autorità sanitarie di Amburgo dichiarano che i cetrioli colpevoli sono quelli spagnoli.
4. Panico e confusione.
5. Il 2 giugno la Russia blocca le importazioni di vegetali da tutta la UE. Gli Emirati Arabi, più ragionevoli, limitano la decisione a qualche Stato della UE.
6. Il 5 giugno il Ministero dell'Agricoltura tedesco afferma che la causa va ricercata nei germogli di soia locali.
7. Il 7 giugno la Germania non è più sicura di quanto sopra. Ci sono contraddizioni nei reperti.

Domanda: Non c'è un Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie?

Risposta: C'è; è nato nel 2005 e deve lavorare "in close collaboration" con gli Stati membri.

Commento: Speriamo nella volta prossima.