

Tre mesi di azitromicina in aggiunta alla terapia standard migliorano il controllo dell'asma nei casi più difficili

Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J et.al.

Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial

Chest. 2022 Jun;161(6):1456-1464

Questo studio indiano portato avanti negli anni della pandemia, con alcune limitazioni legate alla difficoltà di rivalutare i pazienti in virtù delle restrizioni in essere, ci mostra come nell'asma non controllato l'aggiunta di azitromicina (10 mg/Kg per 3 volte a settimana per 3 mesi) porti a un miglioramento nel controllo della malattia in bambini di età compresa tra 5 e 15 anni in cui sia già stata rinforzata e ritenuta adeguata l'aderenza alla terapia di base (con corticosteroidi inalatori e/o β -agonisti a lunga durata d'azione). Si tratta di una terapia relativamente semplice e di basso costo, realizzabile anche in paesi a limitate risorse. Sono stati arruolati 120 pazienti (60 per braccio); l'efficacia del trattamento è stata valutata tramite questionari (ACT/CACT) mostrando che nei pazienti trattati si ha un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi e un netto aumento dei pazienti con asma ben controllata secondo le linee guida GINA, cosa che non avviene nel braccio di controllo che assumeva la sola terapia di base. Non sono stati osservati eventi avversi né sono comparsi germi resistenti nel gruppo dei trattati.

Three months of azithromycin in addition to standard therapy improves asthma control in the most difficult cases

This Indian study carried out during the pandemic years, with some limitations related to the difficulty of reevaluating patients because of the restrictions in place, shows us that in uncontrolled asthma, the addition of azithromycin (10 mg/Kg 3 times a week for 3 months) leads to an improvement in disease control in children aged 5 to 15 years in whom adherence to basic therapy (with inhaled corticosteroids and/or long-acting β -agonists) has already been reinforced and deemed adequate. This is a relatively simple and low-cost therapy that is feasible even in resource-limited countries. A total of 120 patients (60 per arm) were enrolled; treatment efficacy was assessed by questionnaires (ACT/CACT) showing that in treated patients there is a statistically significant improvement in symptoms and a marked increase in patients with well-controlled asthma according to GINA guidelines, which is not the case in the control arm taking baseline therapy alone. No adverse events were observed and no resistant germs appeared in the treated group.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio randomizzato controllato non in cieco per valutare se nei bambini con asma scarsamente controllato l'aggiunta per tre mesi di azitromicina orale ne migliori il controllo rispetto al trat-

tamento standard.

Popolazione

Sono stati arruolati 120 pazienti (89 maschi), in un centro di terzo livello nel Nord dell'India.

Criteri di inclusione: bambini di età compresa tra 5 e 15 anni con asma scarsamente controllato dal trattamento standard nel corso delle precedenti 4 settimane (punteggio ≤ 19 secondo il CACT test - Childhood Asthma Control Test, box 1- per i bambini di età compresa tra 5 e 11 anni e l'ACT test - Asthma Control Test, box 2- per i bambini di età ≥ 12 anni), nonostante una buona aderenza alla terapia e una tecnica adeguata.

L'asma è stata diagnosticata clinicamente sulla base di episodi ricorrenti di ostruzione delle vie aeree (tosse, respiro sibilante, difficoltà respiratoria o combinazione di questi), causati da trigger multipli e caratterizzati da reversibilità o buona risposta al broncodilatatore.

Criteri di esclusione: pazienti con allergia ai macrolidi, allungamento del QTc all'arruolamento, storia di patologia cronica epatica, renale o neurologica e pazienti che avevano ricevuto azitromicina nelle ultime 2 settimane.

Intervento

60 pazienti sono stati trattati con azitromicina al dosaggio di 10 mg/kg per tre volte alla settimana per 3 mesi in aggiunta al trattamento standard (corticosteroidi inalatori e/o β -agonisti a lunga durata d'azione) che, nel corso dello studio, poteva essere modificato in accordo col controllo dell'asma secondo le linee guida GINA.

Controllo

60 pazienti hanno ricevuto il solo trattamento standard, modificabile nel corso dello studio in accordo col controllo dell'asma.

Outcome/Esiti

Esito primario: variazione nel punteggio CACT/ACT alla fine dei 3 mesi di trattamento.

Esito secondario: controllo dell'asma secondo le linee guida GINA 2018, numero di esacerbazioni che hanno richiesto l'utilizzo di steroidi per via orale o l'ospedalizzazione, positività di tamponi faringei, parametri spirometrici, variazione della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), variazione del livello di percentuale di neutrofili nell'espettorato ed effetti avversi.

Tempo

Da Ottobre 2019 a Giugno 2021. I pazienti sono stati rivalutati a 4 e 12 settimane; inoltre i genitori avevano a disposizione un diario per registrare la frequenza e severità dei sintomi e l'aderenza alla terapia (scrivendo la quantità di farmaco somministrata).

Risultati principali

Lo studio ha incluso 120 bambini con un'età media di 9.9 ± 3 anni. I parametri di base (demografici e clinici) erano simili tra i gruppi. I punteggi ACT e CACT (disponibili per 115 bambini) a 3 mesi di intervento sono stati 21.71 ± 2.17 vs 18.33 ± 2.19 ($P < .001$) rispettivamente nei gruppi azitromicina e controllo. Il numero di bambini con asma ben controllata secondo le linee guida GINA è risultato essere 41/56 vs 10/56 rispettivamente nei gruppi azitromicina e controllo ($P < .001$); alla baseline nessuno aveva asma ben controllato secondo le linee guida GINA. Il numero medio di esacerbazioni che hanno richiesto visite urgenti e uso di steroidi sono risultate essere minori nel gruppo di trattamento rispetto al controllo (0 [IQR, 3] vs 1 [IQR, 6]; $P < .001$).

Nessuna differenza è stata riscontrata tra i due gruppi per quanto riguarda il livello di FeNO, i parametri spirometrici, i risultati positivi del tampone faringeo e gli effetti avversi.

Nel corso dello studio il numero di bambini che hanno ricevuto terapia incrementale per il controllo dell'asma, la dose cumulativa di steroidi e il tipo di farmaci usati per il controllo della malattia sono stati simili nei due gruppi.

Conclusioni

L'uso dell'azitromicina per 3 volte a settimana per 3 mesi nei bambini con asma scarsamente controllato porta a un migliore controllo dell'asma e a una riduzione delle esacerbazioni in assenza di effetti collaterali significativi.

Altri studi sull'argomento

Una revisione pubblicata nel 2020 ha indagato se il punteggio ACT correla con altri esiti clinici, soggettivi o economici dell'asma e gli autori concludono come si tratti di una misura valida e appropriata nel valutare, nell'ambito di trial clinici, l'effetto dei vari interventi sull'asma. È stata trovata infatti una buona correlazione tra l'ACT e altri score clinici e di qualità di vita (ACQ score, Asthma related QoL), esami di funzionalità polmonare; moderata evidenza per quanto riguarda la necessità di terapie aggiuntive, le esacerbazioni di malattia, la qualità del sonno, lavoro e produttività; limitata evidenza rispetto a parametri quali la qualità di vita in generale (general health related QoS), i costi di assistenza e l'utilizzo di risorse del sistema sanitario [1].

Una revisione sistematica e metanalisi recentemente pubblicata si è posta lo scopo di andare a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'azitromicina nei bambini con asma [2]. Sono stati analizzati 17 RCT ricercati in 7 database (1.633 bambini) e ne è emerso come l'azitromicina, nei bambini con asma cronico persistente, determini rispetto all'atteso un beneficio in alcuni sintomi clinici (CACT score MD = 2.97; 95% CI, 2.39-3.54) e in alcuni test di funzionalità polmonare (volume espiratorio forzato in 1 secondo -FEV1%, capacità vitale forzata- FVC% (MD =

10.24%; 95% CI, 6.44%-14.03%), rapporto pFEV1/FVC% e picco di flusso espiratorio (MD = 7.00%; 95% CI, 2.53%-11.47%).

Una Revisione Cochrane del 2021 ha analizzato 25 RCT, di cui solo 4 pediatriche (147 pazienti), che hanno confrontato l'effetto dell'uso dei macrolidi vs placebo assunti per almeno 4 settimane in pazienti con asma; è emerso come i macrolidi probabilmente riducono i ricoveri per esacerbazioni (OR 0.47, 95% CI 0.20-1.12), il ricorso al pronto soccorso, la necessità di trattamento con steroidi sistemici (RaR 0.65, 95% CI 0.53-0.80), i sintomi (SMD -0.46, 95% CI -0.81 a -0.11) [3]. Tuttavia, gli autori concludono che non si possano trarre ulteriori conclusioni sia sui benefici che su possibili danni della terapia con macrolide data l'estrema eterogeneità degli studi sia per quanto riguarda i pazienti sia per i tipi di intervento.

Infine due metanalisi su pazienti adulti sull'uso protratto dell'azitromicina nell'asma hanno portato a risultati contrastanti.

La prima ha incluso 8 studi (855 pazienti) sull'efficacia e sicurezza dell'uso dell'azitromicina per più di 3 settimane nell'asma e ha riscontrato che vi sarebbe un aumento del FEV1 (MD= 0.06, 95% CI 0.01-0.12, $P = .02$) ma nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza delle esacerbazioni, del PEF, del FeNO e dell'asthma control questionnaire [4].

La seconda (8 studi, 604 pazienti) ha valutato se l'uso dell'azitromicina per almeno 8 settimane nei pazienti affetti da asma riduceva il numero di esacerbazioni nei 6 mesi successivi [5]. È stata dimostrata una riduzione nel numero di esacerbazioni (valutate come utilizzo di steroidi, uso di antibiotici, ospedalizzazioni e visite in pronto soccorso), anche nei pazienti affetti da asma severo.

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio randomizzato controllato in cui è stato indagato l'effetto dell'azitromicina nell'asma scarsamente controllato in pazienti pediatriche, valutandolo oggettivamente con i punteggi CACT e ACT, riscontrandone una riduzione delle riacutizzazioni e un miglioramento del controllo dell'asma secondo le linee guida GINA.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la lista di randomizzazione è stata generata in modo adeguato in cieco e con blocchi stratificati per età (5-11 anni; >12 anni) con corretto bilanciamento tra i due bracci dello studio; ne è dimostrata l'assenza di differenze significative alla baseline. Non c'è una descrizione dei persi al follow-up che comunque sono molto pochi (5/120, pari al 4%). Molti degli esiti secondari sono stati valutati su un numero esiguo di pazienti in quanto, come conseguenza delle limitazioni dovute alla pandemia, molte visite di follow-up sono state convertite in interviste telefoniche, con impossibilità dell'esecuzione di indagini strumentali; tali impedimenti non hanno però inficiato la valutazione dell'esito primario, valutabile con intervista telefonica (**Box 1 e 2**). Dopo l'arruolamento non è stato possibile mantenere la cecità e il gruppo di controllo non ha assunto placebo (per difficoltà relative ai costi di tale operazione), questo potrebbe aver influenzato l'esito primario, essendo la maggior parte dei parametri valutati nel questionario ACT/CATC soggettivi; tuttavia, la

sostanziale parità nel trattamento di base e nell'upgrade nel corso dello studio tra i due gruppi farebbe pensare che l'assenza di cecità non sia molto rilevante. La corretta aderenza alle terapie è stata valutata tramite diario compilato dai genitori ed era tra i criteri di inclusione dello studio per cui è meno probabile che l'assenza di cecità abbia modificato gli esiti per una maggior aderenza nei trattati rispetto al placebo. Infine, per capire se l'impossibilità di effettuare visite per la pandemia abbia influito sui risultati è stata eseguita un'analisi post-hoc che ha mostrato la sostanziale sovrapposizione nei risultati dei bambini rivalutati clinicamente (1/3 degli arruolati) o solo telefonicamente (2/3 degli arruolati).

Esiti: l'esito è ben definito e rilevante anche se sarebbe stato utile valutare la persistenza di efficacia a distanza tramite un follow-up più esteso (dopo qualche mese dalla sospensione del trattamento).

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato, non sono stati ricevuti finanziamenti per l'esecuzione dello studio.

Trasferibilità

Popolazione studiata: probabilmente sovrapponibile a quella che accede agli ambulatori di pneumo-allergologia in Italia.

Tipo di intervento: replicabile in Italia.

1. Van Dijk BCP, Svedsater H, Hedding A et al. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:79
2. Xiangcheng Pan, Yan Liu, Jiefeng Luo et al. The efficacy and safety of azithromycin in treatment for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis Meta-Analysis Pediatr Pulmonol 2022 Mar;57(3):631-639
3. Krishna Undela, Lucy Goldsmith, Kayleigh M Kew et al. Macrolides versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev, 2021 Nov 22;11(11)
4. Xiaohu Wang et Al. The efficacy and safety of long-term add-on treatment of azithromycin in asthma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Sep;98(38):e17190
5. Sarah A Hiles et Al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. Eur Respir J.2019 Nov 28;54(5):1901381

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Elena Groppali, Lucia Di Maio, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.

Box 1. Punteggio CACT per bambini di età compresa tra 4 e 11 anni

Childhood Asthma Control Test



The Childhood Asthma Control Test is designed for use with children from 4 to 11 years of age. It offers an assessment of how well you/your child's asthma has been controlled over the previous month. Asthma is a condition which varies from day to day and month to month so you/your child's level of control may not always be the same. It is a good idea to carry out this assessment every now and again especially if you/your child have been having more asthma symptoms than usual.

If you/your child's asthma is not well controlled you/your child may be at risk of having an asthma attack

How to take the Childhood Asthma Control Test

Step 1: Let your child respond to the first four questions (1 to 4). If your child needs help reading or understanding the question, you may help, but let your child select the response. For each question, make sure your child considers all four possible answers before choosing the best one for him or her.

Step 2: Complete the remaining three questions (5 to 7) on your own and without letting your child's response influence your answers. There are no right or wrong answers. For each question, make sure you consider all six possible answers before choosing the best one.

Step 3: Add up the score from each answer.

Your child should complete these questions.

1. How is your asthma today?

Very bad (0)	Bad (1)	Good (2)	Very good (3)
--------------	---------	----------	---------------

2. How much of a problem is your asthma when you run, exercise or play sports?

It's a big problem, I can't do what I want to do. (0)	It's a problem and I don't like it. (1)	It's a little problem but it's okay. (2)	It's not a problem. (3)
---	---	--	-------------------------

3. Do you cough because of your asthma?

Yes, all of the time. (0)	Yes, most of the time. (1)	Yes, some of the time. (2)	No, none of the time. (3)
---------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------

3. Do you wake up during the night because of your asthma?

Yes, all of the time. (0)	Yes, most of the time. (1)	Yes, some of the time. (2)	No, none of the time. (3)
---------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------

Please complete the following questions on your own.

5. During the last 4 weeks, how many days did your child have any daytime asthma symptoms?

Not at all (5)	1-3 days (4)	4-10 days (3)	11-18 days (2)	19-24 days (1)	Everyday (0)
----------------	--------------	---------------	----------------	----------------	--------------

6. During the last 4 weeks, how many days did your child wheeze during the day because of asthma?

Not at all (5)	1-3 days (4)	4-10 days (3)	11-18 days (2)	19-24 days (1)	Everyday (0)
----------------	--------------	---------------	----------------	----------------	--------------

7. During the last 4 weeks, how many days did your child wake up during the night because of asthma?

Not at all (5)	1-3 days (4)	4-10 days (3)	11-18 days (2)	19-24 days (1)	Everyday (0)
----------------	--------------	---------------	----------------	----------------	--------------

SCORE

TOTAL

Asthma Control Test is a trademark of QualityMetric Incorporated. Adapted from "the Childhood Asthma Control Test" which was developed by GSK.

Box 2. Punteggio ACT (punteggio variabile tra 5 e 25) per bambini di età >12 anni.

Valori:

< 20: controllo inadeguato

20-24: malattia sotto controllo ma non completamente

25: malattia completamente controllata

ACT™ Test per il controllo dell'Asma*

1° passo

Per ciascuna domanda cerchiare attorno al numero che corrisponde alla risposta e scrivere il numero nella casella a destra.

Domanda 1 Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?

Sempre	1	Molto spesso	2	A volte	3	Raramente	4	Mai	5	PUNTI
--------	---	--------------	---	---------	---	-----------	---	-----	---	-------

Domanda 2 Più di una volta al giorno, quanto spesso hai avuto il fiato corto?

Più di una volta al giorno	1	Una volta al giorno	2	Da 2 a 3 volte la settimana	3	Una o due volte la settimana	4	Mai	5	PUNTI
----------------------------	---	---------------------	---	-----------------------------	---	------------------------------	---	-----	---	-------

Domanda 3 Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato di notte o più presto del solito al mattino?

4 o più notti la settimana	1	Da 2 a 3 notti la settimana	2	Una volta la settimana	3	Una o due volte	4	Mai	5	PUNTI
----------------------------	---	-----------------------------	---	------------------------	---	-----------------	---	-----	---	-------

Domanda 4 Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamol)?

3 o più volte al giorno	1	1 o 2 volte al giorno	2	2 o 3 volte la settimana	3	Una volta la settimana o meno	4	Mai	5	PUNTI
-------------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	-------------------------------	---	-----	---	-------

Domanda 5 Nelle ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?

PER NIENTE SOTTO CONTROLLO	1	Scarsamente sotto controllo	2	Assolutamente sotto controllo	3	Ben sotto controllo	4	Completamente sotto controllo	5	PUNTI
----------------------------	---	-----------------------------	---	-------------------------------	---	---------------------	---	-------------------------------	---	-------