Associazione steroidi e beta2 long acting anche al bisogno nell'asma?

Data 10 febbraio 2007
Categoria pneumologia

L'impiego dell'associazione budesonide/formoterolo potrebbe essere proposto anche per prevenire le severe esacerbazionidell'asma.

Al fine di verificare l'efficacia dell'associazione steroidi inalatori/beta2 agonisti a lunga durata d'azione sia come terapia di mantenimento che al bisogno, cioè negli episodi di esacerbazione dell'asma, è stato effettuato un RCT, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi. Sono stati arruolati 3.394 pazienti (età > 12 anni) affetti da asma moderato-severo da almeno 6 mesi, tutti in terapia di mantenimento con una inalazione, 2 volte/die, di budesonide/formoterolo alla dose di 160/4,5 mcg.
I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: budesonide/formoterolo 160/4,5 mcg; formoterolo 4,5 mcg oppure terbutalina 0,4 mg.
L'end point primario dello studio era il periodo di tempo entro cui si verificava la prima esacerbazione severa dell'asma definita come un peggioramento che richiede un trattamento di emergenza o l'ospedalizzazione o la necessità di somministrazione di corticosteroidi per almeno 3 giorni. Gli end point secondari includevano il numero totale delle esacerbazioni severe, il numero totale dei trattamenti di emergenza o delle ospedalizzazioni, la sintomatologia e il livello di controllo dell'asma, le esacerbazioni moderate, i valori di FEV1, PEF, l'impiego di farmaci di emergenza.
Il periodo di tempo entro cui si è verificato il primo episodio di severa esacerbazione dell'asma è stato maggiore con budesonide/formoterolo sia rispetto a formoterolo (p=0,004) sia vs terbutalina (p<0,0001); la somministrazione al bisogno di formoterolo è risultata più efficace vs terbutalina (p=0,005). In termini di riduzione del rischio di esacerbazioni, budesonide/formoterolo ha determinato una diminuzione del 27% (IC 95%: 10-41%) vs formoterolo e del 45% (IC 95%: 32-55%) vs terbutalina; formoterolo, rispetto a terbutalina, ha determinato una riduzione del rischio del 24% (IC 95%: 8-37%).
Per quanto riguarda gli end point secondari, la differenza tra i trattamenti ha raggiunto la significatività statistica a favore di budesonide/formoterolo per la quasi totalità degli outcomes considerati. Gli autori dello studio propongono di modificare le attuali linee guida per l'asma estendendo l'impiego dell'associazione budesonide/formoterolo anche alla prevenzione degli episodi di severa esacerbazione.

Fonte: Lancet 2006; 368: 744-53.

Commento di Luca Puccetti

Il trattamento dell'asma raccomandato dalle linee guida prevede come terapia di mantenimento i corticosteroidi per inalazione da soli o in associazione con un beta2-agonista long acting. I beta2-agonisti a breve durata d'azione vengono raccomandati come terapia di emergenza. Allorquando l'asma non sia adeguatamente controllato si raccomanda di aumentare le dosi della terapia di mantenimento.
Il presente lavoro si prefiggeva di valutare la validità dell'impiego dell'associazione steroidi inalatori/beta2 long acting sia come terapia di mantenimento che negli episodi di esacerbazione dell'asma. Come giustamente sottolineato da Maria Rosa Luppino, (Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina) il disegno dello studio non ha previsto una terapia di mantenimento a dosi maggiori per verificare l'effetto di quanto previsto dalle attuali linee guida per l'asma. Inoltre nei pazienti con scarso controllo dell'asma il contributo più importante nella risoluzione dei sintomi sembrerebbe essere apportato dal corticosteroide. Ciò confermerebbe quanto sostenuto in precedenti studi che hanno proposto un aumento della frequenza della somministrazione di steroidi inalatori nei pazienti con scarso controllo dellamalattia.
Se il controllo della malattia viene valutato in base alla percentuale dei giorni liberi dai sintomi, la somministrazione al bisogno dell'associazione budesonide/formoterolo non ha determinato alcun vantaggio rispetto a formoterolo ed a terbutalina (31,2% vs 28,8% vs 29,3, rispettivamente).
Inoltre i risultati dello studio non possono essere estesi all'intera popolazione asmatica in quanto sono stati arruolati soggetti con asma non controllato di grado severo in terapia di mantenimento a basse dosi.
Sembra trattarsi di un tipico esempio di studio in cui la casistica, oltre ad essere poco rappresentativa della generalità dei pazienti, è stata selezionata in base a criteri finalizzati a facilitare la conferma dell'ipotesi sperimentale.
In base ai risultati di una metanalisi risultata di buona qualità metodologica in base all'analisi effettuata da Alessandro Battaggia, i beta 2 agonisti a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di gravi riacutizzazioni asmatiche, anche mortali e di ospedalizzazioni. I beta 2 agonisti a lunga durata d'azione provocano broncodilatazione e migliorano i sintomi asmatici a lungo termine (1). Tuttavia la monoterapia con beta 2 agonisti è risultata inferiore a quella con gli steroidi inalatori, che agiscono sulla flogosi bronchiale (2-5) e sono raccomandati come trattamento di primo impiego (6). Alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione può migliorare i sintomi e ridurre le esacerbazioni, sia cliniche che definite in base al peggioramento del picco espiratorio (8, 9). Tuttavia l'uso regolare di beta 2 agonisti può indurre tolleranza ed un peggioramento del controllo della malattia (15-20) per l'effetto di una sovrastimolazione adrenergica che induce un meccanismo a feed-back (21).
La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto segnalazioni postmarketing di parecchi casi di morte correlate all'asma in associazione all'utilizzo di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione ed è stato dunque realizzato lo studio **Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)** . In questo studio più di 26000 partecipanti furono seguiti

per 6 mesi e fu notato un incremento di 4 volte del rischio di morte correlato all'asma (22, 23). Nel luglio 2005, una commissione FDA si riunì per decidere se ritirare gli beta 2 agonisti a lunga durata d'azione dal mercato (24). La commissione concluse di rafforzare le avvertenze nelle schede tecniche dei farmaci a base di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione circa il rischio di morte correlato all'asma durante il trattamento con tali farmaci e di raccomandarne l'uso solo nei casi in cui altri provvedimenti avessero fallito (25, 26, 32).
L'asma è una malattia molto variegata che presenta forti fluttuazioni, anche spontanee, nel suo range di severità e che è influenzata pesantemente dalla comorbidità, dalle terapie concomitanti, dalla compliance a trattamenti antiasmatici ed è molto difficile poter correggere i risultati degli studi per questi importanti fattori di confusione.
Sono stati inoltre segnalati polimorfismi genetici del gene del recettore beta 2-adrenergico. I pazienti omozigoti per una variante di tale gene, con una arginina in posizione 16 (genotipo Arg/Arg), sono proni a presentare broncostenosi e peggioramento dell'asma usando i beta-agonisti (28). Questo genotipo è presente in circa un sesto della popolazione americana, ma è molto frequente nei soggetti afro-americani (29). Nei soggetti con genotipo Arg/Arg sono molto efficaci gli anticolinergici che potrebbero dunque essere impiegati in questi soggetti laddove gli steroidi inalatori da soli non fossero sufficienti a controlare la malattia.
Alla luce delle soprastanti risultanze e considerazioni occorre ricordare che **si rafforzano le motivazioni per usare gli steroidi inalatori come farmaci di primo impiego nell'asma riservando i beta 2 long acting ai casi non responders con scarsa qualità di vita** .
La mortalità da asma è aumentata nel mondo a partire dagli anni '60, quando i beta stimolanti sono stati introdotti nella pratica clinica, e negli USA c'è stato un altro aumento negli ultimi 10 anni, da quando sono stati introdotti i beta 2 long acting. Alcuni Autori arrivano a sostenere che se questi farmaci fossero ritirati dal commercio si potrebbe assistere ad una diminuzione della mortalità per asma.

Bibliografia

1. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:923-32
2. N Engl J Med. 1991;325:388-92
3. Am Rev Respir Dis. 1992;146:547-54
4. N Engl J Med. 1997;337:1659-65
5. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:688-95
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002
8. BMJ. 2000;320:1368-73
9. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1392-7
10. Nature. 1969;221:1251
11. Br Med J. 1975;4:345
12. Br Med J. 1975;4:458
13. Clin Chest Med. 1995;16:715-33
14. Med Clin North Am. 1996;80:719-48
15. Ann Intern Med. 2004;140:802-13
16. Drug Saf. 1992;7:54-70
17. Eur Respir J. 1994;7:1602-9
18. J Allergy Clin Immunol. 1985;76:628-36
19. Lancet. 1990;336:1391-6
20. Am Rev Respir Dis. 1993;148:707-12
21. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:S146-53
22. U.S. Food and Drug Administration. Study of asthma-drug halted. FDA Talk Paper. 2003:T03-06
23. Chest. 2006;129:15-26
24. U.S. Food and Drug Administration Advisory Committee. Serevent, Advair, Foradil withdrawals to be considered by Advisory Committee. 2005. Accessed at http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Pulmonary-Allergy%20Drugs/071305_betasafety/071305_BroncoP.htm
25. U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Pulmonary and Allergy Drugs Advisory Committee. Transcript of 13 July 2005 meeting. Accessed at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4148T1.pdf
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Serevent, Advair, Foradil. 2005. Accessed at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm
27. Jeffrey Glassroth: The Role of Long-Acting ß-Agonists in the Management of Asthma: Analysis, Meta-Analysis, and More Analysis. Ann. Int. Med. 2006; 144 Issue 12
28. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:75-80
29. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:10483-8
30. J Clin Epidemiol 1991 44:1271
31. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med. 2006; .
32. Accessed at http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1896
33. Br Med J 2005 ; 330:117
34 Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA), updated 2005. http://www.ginasthma.com. (accessed on 01.09.2006).
35 Pedersen S. Budesonide plus formoterol for reliever therapy in asthama. Lancet 2006; 368: 707-8.
36 Linee guida per l'asma: è ora di cambiare? Maria Rosa Luppino, www.farmacovigilanza.org (accessed on 05-10-06)

37) Ann. Int. Med 2006; 144: 904-912.