Uso preventivo di fluticasone ad alte dosi nell’asma indotto da infezioni virali

Data 01 novembre 2009
Categoria pediatria

Il trattamento preventivo con fluticasone ad alte dosi è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di attacchi asmatici trattati con corticosteroidi sistemici nei bambini in età pre-scolare con asma moderato-severo indotto da infezioni virali, ma associato con una diminuzione del peso e dell'altezza.

Alcuni trial clinici randomizzati, controllati verso placebo, hanno valutato l’efficacia delle principali strategie farmacologiche per la prevenzione secondaria di attacchi asmatici ricorrenti indotti da virus. Si è osservato che l’impiego di corticosteroidi orali al momento della comparsa di infezione respiratoria non è risultato più efficace del placebo, suscitando tra l’altro alcune perplessità circa il loro profilo di sicurezza. L’uso preventivo di antagonisti del recettore dei leucotrieni ha ridotto i sintomi ed il numero di accessi al pronto soccorso e la terapia di mantenimento ha diminuito la frequenza delle esacerbazioni; in ogni caso né l’uso preventivo né quello di mantenimento hanno limitato il ricorso alla terapia d’emergenza con corticosteroidi orali nei bambini di età scolare o affetti da asma persistente. Una revisione Cochrane (McKean M, Ducharme F. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001107) ha inoltre esaminato l’efficacia dei corticosteroidi inalatori; la terapia di mantenimento non è risultata superiore al placebo, ma l’impiego preventivo ad alte dosi è apparso promettente, con una riduzione clinicamente importante (dal 20% al 50%) del ricorso alla somministrazione di steroidi sistemici.
Il presente studio randomizzato, controllato verso placebo in triplo cieco (familiari, medici ed infermieri, e biostatistici) è stato condotto in 5 istituzioni del Quebec nel periodo novembre 1999–aprile 2005, con l’obiettivo di valutare se la somministrazione di fluticasone propionato per via inalatoria ad alte dosi al momento della comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore potesse ridurre la severità degli attacchi asmatici indotti da virus nei bambini di età pre-scolare.

Sono stati inclusi nello studio i bambini (età 1-6 anni) che presentavano i seguenti requisiti: precedente comparsa di almeno tre episodi asmatici indotti da infezioni virali delle alte vie respiratorie; assenza di sintomi intercorrenti; trattamento d’emergenza con corticosteroidi sistemici nei sei mesi precedenti (o due nei 12 mesi precedenti). L’ospedalizzazione a causa di esacerbazione dell’asma non era un prerequisito essenziale per il reclutamento.
Sono stati esclusi i pazienti che esibivano una delle seguenti condizioni: precedente intubazione per malattie respiratorie; disturbi respiratori in età neonatale; altre malattie croniche; sospetta rinite allergica; allergie da aeroallergeni documentate da test cutaneo positivo o da livelli elevati di IgE specifiche.
Dopo la randomizzazione sono state programmate visite quadrimestrali per monitorare efficacia e sicurezza del trattamento. La terapia farmacologica veniva sospesa in caso di ricovero del paziente in unità di terapia intensiva, scarso controllo delle esacerbazioni, uso del farmaco per più di 15 giorni al mese per 3 mesi consecutivi o mancata efficacia.

In base al protocollo, al primo segno di infezione respiratoria delle alte vie aeree (es. rinorrea, congestione nasale, mal di gola, otalgia), i familiari dovevano effettuare tre somministrazioni di fluticasone propionato 250 µg o placebo due volte al giorno. Se dopo 48 ore persistevano ancora tosse, asma o dispnea, venivano somministrate da due a quattro inalazioni di salbutamolo HFA 100 µg ogni 4 ore. Al perdurare dei sintomi oltre i 10 giorni, veniva effettuata una visita medica. L’unica terapia antiasmatica aggiuntiva era rappresentata da corticosteroidi sistemici di emergenza.

L’outcome primario era la frequenza d’uso di brevi cicli di corticosteroidi per via orale. Gli outcome secondari relativi all’efficacia del trattamento erano le infezioni delle vie aeree superiori caratterizzate da tosse, asma o dispnea; le visite mediche in acuto oppure l’ospedalizzazione a causa di attacchi asmatici; l’interruzione del farmaco in studio; la durata e l’intensità dei sintomi; l’impiego di terapia d’emergenza con beta2-agonisti.
Gli outcome di sicurezza comprendevano le alterazioni della crescita e della densità minerale ossea, i livelli di cortisolo basale e tutti gli eventi avversi.

I pazienti reclutati nello studio sono stati 129, di cui 62 sono stati randomizzati a fluticasone propionato 750 µg 2 volte/die e 67 a placebo 2 volte/die. Il trattamento è stato somministrato al momento della comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore per un massimo di 10 giorni, nell’arco di 6-12 mesi. La terapia farmacologica è stata interrotta prematuramente in 35 bambini e 9 pazienti sono stati persi al follow-up. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente alla frequenza globale di interruzione del trattamento (p=0.54).

In un periodo mediano di 40 settimane, l’8% delle infezioni delle alte vie aeree nel gruppo trattato con fluticasone ha portato alla terapia d’emergenza con corticosteroidi sistemici rispetto al 18% nel gruppo placebo (OR 0,49; 95% CI 0,30-0,83). È stata osservata una percentuale significativamente ridotta di utilizzo complessivo di corticosteroidi sistemici nei pazienti in terapia con fluticasone rispetto a quelli trattati con placebo (OR 0,54; 0,32-0,91).
Il tasso di infezioni del tratto respiratorio superiore associate a tosse, asma o dispnea, le visite mediche in acuto ed i ricoveri ospedalieri per questi sintomi non differiva significativamente tra i gruppi. I pazienti che avevano assunto fluticasone presentavano una minore durata dei sintomi (RR 0,85; 0,73-0,99) ed un uso ridotto di beta2-agonisti nel corso delle infezioni (RR 0,85; 0,72-1,00), rispetto ai bambini trattati con placebo.
Alla fine del trial, i medici hanno raccomandato l’impiego del salbutamolo come unico trattamento d’emergenza durante

gli episodi asmatici ricorrenti nel 75% dei pazienti che avevano assunto fluticasone e nel 60% di quelli appartenenti al gruppoplacebo.
Il gruppo trattato con fluticasone presentava un minore aumento medio dell'altezza rispetto al basale in confronto al gruppo placebo (6,23 vs 6,56 cm; differenza tra i gruppi nello z score dal basale all'end point –0,24; da –0,40 a –0,08) e del peso (1,53 kg vs 2,17 kg; differenza tra i gruppi nello z score dal basale all'end point –0,26; da –0,41 a –0,09). Questi risultati non subivano variazioni anche dopo aggiustamento per covariate (presenza o assenza di storia familiare di asma, esposizione passiva al fumo). Tra i gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative per i livelli di cortisolo basale, per la densità minerale ossea o per gli eventi avversi.

I risultati di questo RCT dovrebbero essere interpretati alla luce dei seguenti limiti. Nonostante i tentativi di includere esclusivamente bambini affetti da asma di origine virale, durante il trial il 7% dei pazienti ha sviluppato sintomi sovrapponibili ad asma atopico o asma persistente.
Non sono state, inoltre, individuate le eventuali caratteristiche dei pazienti capaci di influenzare il profilo rischio/beneficio del trattamento preventivo dell'asma.
L'intervento farmacologico effettuato dai familiari si è basato sulla loro percezione della presenza di un'infezione del tratto respiratorio superiore, piuttosto che su una valutazione oggettiva.
La soggettività della prescrizione di corticosteroidi sistemici da parte del medico potrebbe aver comportato una sottostima della reale associazione con gli eventi. Infine, il dosaggio di fluticasone impiegato nel trial è stato empirico; resta da chiarire quali siano la dose minima del farmaco e la durata del trattamento richiesti per ottenere l'azione preventivaottimale.

In conclusione, il trattamento preventivo con fluticasone ad alte dosi è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di attacchi asmatici trattati con corticosteroidi sistemici nei bambini in età pre-scolare con asma moderato-severo indotto da infezioni virali. È stato però associato ad un minore aumento dell'altezza e del peso.
Considerato che il profilo di tossicità del farmaco non è stato ancora ben definito e vista la possibilità di sovradosaggio, tale approccio preventivo non deve essere adottato nella pratica clinica fino a quando non saranno stabiliti gli effetti avversi a lungo termine.

Conflitto di interesse

Gli autori hanno ricevuto un finanziamento dalla GlaxoSmithKline e da altre aziende farmaceutiche.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Ducharme FM et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009; 360: 339-53.

Commento

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che i risultati dei due RCT modificano radicalmente il modello di trattamento dell'asma di origine virale nei bambini di età pre-scolare. L'approccio terapeutico finora adottato, estrapolato da dati provenienti dagli adulti, si è rilevato infatti inadeguato.
La somministrazione dei corticosteroidi per via orale a bambini di età pre-scolare affetti da asma episodico (virale) non è giustificata, salvo che in situazioni di particolare severità che comportino il ricovero del paziente in unità di terapia intensiva. Sebbene non sia stato osservato alcun beneficio nella popolazione in studio, il prednisolone potrebbe comunque avere un ruolo importante nel controllo delle esacerbazioni acute dei bambini più piccoli affetti da asma atopico, soprattutto di origine multifattoriale.

Paradossalmente, la terapia con corticosteroidi inalatori presenta una maggiore efficacia nei bambini che non hanno ottenuto benefici da quella orale. Prima di adottare questo approccio preventivo nella pratica clinica, è però indispensabile acquisire rigorose informazioni di safety e definire la dose minima efficace.
Sulla base di questi nuovi dati, sembrerebbe appropriato il trattamento con beta2-agonisti per via inalatoria dotati di spacer adeguato. Anche l'uso profilattico o intermittente degli antagonisti del recettore dei leucotrieni potrebbe essere vantaggioso, ma sarebbero necessari dati di confronto con corticosteroidi inalatori ad uso intermittente. Queste terapie non risultano però efficaci per ridurre la severità degli attacchi asmatici.
Infine, potrebbe essere di grande utilità il follow-up di tutti i bambini di età pre-scolare arruolati nei trial clinici per stimare la percentuale di pazienti che va incontro nel tempo ad asma atopico, persistente, multifattoriale.

Riferimento bibliografico

Bush A. Practice imperfect--treatment for wheezing in preschoolers. N Engl J Med. 2009; 360: 409-10.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di

Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]