Inefficace l’esomeprazolo nel trattamento dell’asma senza reflusso

Data 27 gennaio 2010
Categoria pneumologia

Il trattamento con inibitori della pompa protonica non fornisce un beneficio nei pazienti con asma scarsamente controllato e con nessuno o minimi sintomi di reflusso gastroesofageo.

Il reflusso gastroesofageo e l’asma spesso coesistono e gli asmatici sono particolarmente soggetti al reflusso asintomatico. I sintomi dell’asma (tosse e malessere toracico) si possono sovrapporre a quelli del reflusso gastroesofageo, rendendo difficile la distinzione tra le due condizioni, data la complessa relazione causale tra l’asma e il reflusso gastroesofageo.
Gli inibitori di pompa protonica sopprimono la produzione di acido gastrico e riducono i sintomi del reflusso gastroesofageo, sia in assenza che in presenza di asma. Tuttavia, non è noto se il trattamento del reflusso gastroesofageo con questi farmaci possa migliorare il controllo dell’asma nei pazienti con reflusso asintomatico e con asma scarsamente controllato.
Lo studio, randomizzato, a gruppi paralleli, versus placebo, multicentrico (19 centri negli USA e in Canada) è stato condotto tra ottobre 2004 e maggio 2008.
L’obiettivo principale era determinare se la terapia di soppressione della secrezione acida gastrica migliorava i sintomi dell’asma e se il monitoraggio ambulatoriale del pH esofageo permetteva di identificare i pazienti con nessuno o minimi sintomi di reflusso gastroesofageo che rispondevano al trattamento.
I criteri di inclusione erano: età >=18 anni; diagnosi di asma supportata dalla positività al test della metacolina oppure da un aumento del 12% della FEV1 dopo l’uso di un broncodilatatore; almeno 8 settimane di uso stabile di corticosteroidi per via inalatoria ad una dose equivalente a 400 µg/die di fluticasone; scarso controllo dell’asma, definito da un punteggio sulla scala Juniper Asthma Control Questionnarie (JACQ) >=1,5 oppure dalla comparsa nell’anno precedente di più di un episodio di asma acuto che ha richiesto cure mediche non programmate.
I corrispondenti criteri di esclusione erano relativi a soggetti: fumatori di sigarette nei 6 mesi precedenti o con storia di consumo di >=10 pacchetti all’anno; con FEV1 inferiore al 50% del loro valore previsto; sottoposti ad intervento chirurgico per il reflusso gastroesofageo o per ulcera peptica; con indicazione clinica al trattamento di soppressione della secrezione acida; utilizzatori di farmaci anti-reflusso nei mesi precedenti e di farmaci capaci di interagire con gli inibitori della pompa protonica (es. teofillina, integratori di ferro, warfarin, antifungini, digitalici).

I soggetti eleggibili hanno iniziato un periodo di run-in di 2–8 settimane durante il quale hanno compilato un diario giornaliero dell’asma per definire le condizioni basali e sono stati sottoposti alle misurazione del pH esofageo. Successivamente sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo 40 mg/2 volte/die o placebo.
Dopo la randomizzazione le valutazioni degli outcome sono state effettuate ogni 4 settimane per un periodo di 24 settimane. Per tutta la durata dello studio, i partecipanti hanno redatto un diario nel quale è stato chiesto loro di riportare il picco del flusso espiratorio mattutino, i risvegli notturni, l’uso di ß-agonisti.
L’outcome primario era la frequenza di episodi di scarso controllo dell’asma, definiti da una diminuzione >=30% del picco del flusso espiratorio mattutino in 2 giorni consecutivi rispetto ai valori migliori del paziente nel periodo di run-in; una visita urgente, definita come una visita per la cura dei sintomi dell’asma non programmata o la necessità di ricorrere all’uso di un ciclo di prednisone per os per il trattamento dell’asma. In un’analisi secondaria è stata anche considerato l’uso di ß-agonisti per il trattamento dei sintomi dell’asma.
Gli outcome secondari, rilevati ad ogni visita, erano i risultati della spirometria prima e dopo l’inalazione di albuterolo 180 mg, il punteggio sulla scala JACQ, sull’Asthma Symptom Utility Index, sul Mini Asthma Qualità of Life Questionnaire e sulla Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey.
La reattività delle vie aeree alla metacolina, espressa come la concentrazione di metacolina inalata che causa il 20% di diminuzione della FEV1, è stata misurata all’arruolamento e a 24 settimane in quei partecipanti con un FEV1 >=70% rispetto al loro valore previsto. La presenza o l’assenza del reflusso esofageo è stata accertata attraverso il monitoraggio ambulatoriale del pH. Il reflusso è stato considerato presente se il pH misurato è stato <4 per >5,8% di un periodo >=16 h, che ha compreso almeno un pasto e 2 h in cui il paziente è stato disteso. I sintomi del reflusso gastroesofageo sono stati valutati attraverso l’uso del Gastresophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale (GSAS)-DistressVersion , che misura sia il numero sia la gravità dei sintomi.

In totale, 412 pazienti sono stati randomizzati ad uno dei due gruppi (esomeprazolo n=203, placebo n=199). I soggetti (età media 42 anni) erano per >60% di sesso femminile. Molti avevano una funzione polmonare al limite inferiore del range normale e un controllo dell’asma molto scarso (JACQ medio 1,9). Circa il 15% dei partecipanti ha riportato una storia di reflusso gastroesofageo, ma con basso punteggio medio dei sintomi (numero di sintomi medio 6–7; punteggio del disagio medio 0,5–0,6). La presenza del reflusso gastroesofageo è stato determinata nel 40% dei partecipanti nel gruppo esomeprazolo e nel 41% di quelli nel gruppo placebo. Le caratteristiche dell’asma sono risultate simili nei due gruppi.

Circa il 42% dei partecipanti ha avuto un episodio di scarso controllo dell’asma, secondo la definizione che non comprendeva l’uso dei ß-agonisti e il 61%, secondo la definizione che prevedeva l’uso di questi farmaci. Nel corso delle 24 settimane, circa il 18% dei pazienti ha richiesto una visita d’urgenza oppure un ciclo di prednisone. Le frequenza per anno degli episodi di asma scarsamente controllato (2,5 e 2,3 eventi per anno-persona, rispettivamente per il gruppo

esomeprazolo e placebo; p=0,66) e dei singolo componenti la definizione (ad es., una marcata riduzione dei valori dei picchi del flusso espiratorio, una visita d'urgenza) non sono state significativamente diverse tra i gruppi. I risvegli notturni dovuti all'asma si sono verificati in più di un'occasione in circa la metà dei partecipanti e la frequenza non è stata significativamente diversa tra i due gruppi (28 e 30 risvegli per anno-persona, rispettivamente per il gruppo esomeprazolo e placebo; p=0,70).
La funzione polmonare, la risposta broncodilatativa, il picco del flusso espiratorio, e la reattività delle vie aeree non è cambiata durante lo studio e non è stata significativamente differente tra i gruppi. I sintomi dell'asma, il controllo dell'asma e la qualità di vita sono migliorate leggermente nel corso dello studio, ma in misura non significativamente diversa tra i gruppi. I punteggi di misura dei sintomi associati al reflusso gastroesofageo hanno mostrato un piccolo miglioramento durante lo studio, ma non in misura significativamente diversa tra i gruppi.
Le analisi dei sottogruppi hanno mostrato che per tutti gli outcome non c'era nessuna significativa interazione tra un anormale reflusso gastroesofageo, valutato attraverso la misura del pH e il gruppo di assegnazione, indicando che i pazienti con reflusso gastroesofageo documentato non presentavano una risposta agli inibitori della pompa protonica differente da quella dei pazienti senza reflusso documentato.
Durante lo studio sono stati registrati 11 eventi avversi gravi nel gruppo esomeprazolo rispetto a 17 con placebo.

I dati mostrano che il trattamento con inibitori della pompa protonica non fornisce un beneficio nei pazienti con asma scarsamente controllato e con nessuno o minimi sintomi di reflusso gastroesofageo.
Il monitoraggio ambulatoriale del pH e le caratteristiche cliniche non permettono di identificare un sottogruppo di pazienti che verosimilmente beneficerà di un trattamento di questo tipo.

Commento

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio, viene sottolineato che studi precedenti hanno mostrato che il trattamento con inibitori della pompa protonica allevia l'asma associato al reflusso gastroesofageo sintomatico (Kiljander et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1091-97; Littner et al. Chest 2005; 128: 1128-35). Tuttavia, anche in questi pazienti il trattamento non diminuisce i sintomi in circa il 25% dei casi (Richter JE. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepathol 2007; 4: 658-64) e percentuali di risposta più basse sono state rilevate nei pazienti con malattia da reflusso non-erosiva (Wang C, Hunt RH. Digestion 2008; 78: Suppl 1 :31-41). Le ragioni di questa mancata efficacia sono diverse e comprendono, ad esempio, la mancanza di compliance, il posizionamento gastrico compromesso, lo svuotamento gastrico rallentato. Riguardo il metodo adottato dagli autori dello studio per monitorare il pH del reflusso, gli editorialisti esprimono i loro dubbi sulla validità del metodo che presenta molti limiti, sebbene sia ancora considerato lo standard di riferimento.

Valori inferiori, tra 0 a 6, indicano un miglior controllo dei sintomi e una differenza minima dei punteggi di 0,5 è considerata clinicamente importante.

Il numero dei sintomi varia da 0 a 15; valori inferiori, tra 0 e 3, nel punteggio di disagio indicano un condizione migliore.

Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto contributi da diverse ditte farmaceutiche.

Dottor Gianluca Miglio

Riferimenti bibliografici

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.

Asano K, Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. N Engl J Med; 2009: 360: 1551-53.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]