

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: 650–57

Razionale

Molti bambini con Asma lieve ben controllato dalla terapia continuativa con Corticosteroidi Inalatori (CSI) vanno incontro a riacutizzazioni. La compliance nei confronti di questi trattamenti prolungati è spesso scarsa e, d'altro canto, non è ancora chiaro quale debba essere la durata ottimale di tali terapie e quando sia il momento migliore per sospendere una volta stabilizzato il controllo della malattia.

Scopi

In vista di queste incertezze, e sulla base della dimostrazione [1], nel paziente adulto, dell'efficacia di un approccio solo al bisogno, "as needed", dei CSI in associazione con Beta-2-agonisti a breve durata di azione (SABA), il gruppo di Fernando Martinez ha impostato un trial randomizzato finalizzato a:

- a. studiare la dinamica temporale delle riacutizzazioni asmatiche nei bambini alla sospensione/modificazione della terapia con i CSI;
- b. verificare, sia nei bambini che proseguono giornalmente i CSI sia nei bambini che li sospendono, se dosi aggiuntive in acuto di un CSI (Beclometasone Dipropionato/BCL) insieme ad un SABA (Salbutamolo) siano più efficaci, rispetto al solo SABA, nel prevenire le esacerbazioni asmatiche del lungo periodo; tale assunzione di steroidi inalatori al bisogno, o "rescue", era prevista al primo insorgere della sintomatologia asmatica ed in assenza di supervisione medica (così come accade nella vita comune dei piccoli pazienti quando sentono il bisogno impellente di migliorare la propria ventilazione utilizzando i semplici SABA).

Metodi

Lo studio multicentrico statunitense TREXA, sostenuto interamente dal **National Heart Lung and Blood Institute**, ha arruolato nell'arco di tempo di 2 anni e 4 mesi (2007-2009) 843 pazienti dai 6 ai 18 anni con storia antecedente di Asma Persistente Lieve da almeno 2 anni. Potevano essere **inclusi** pazienti che non avevano mai intrapreso un terapia "controller" ma che avevano comunque presentato nell'ultimo anno almeno un episodio di Asma, e pazienti che erano stati posti in terapia "controller" negli ultimi 2 mesi con farmaci diversi dai CSI o con CSI diversi dal BCL. Erano invece **esclusi** i bambini che si presentavano alla prima visita con valori di FEV1 inferiori al 60% del predetto; bambini con esacerbazioni negli ultimi 3 mesi; bambini di recente ospedalizzati per Asma, intubati o ventilati meccanicamente o che avevano avuto convulsioni durante le crisi.

Gli arruolati entravano in una fase di **run-in** della durata di 4 settimane durante le quali dovevano assumere 2 puff al giorno di BCL 40 mcg e in più, ogni volta che ne sentivano il bisogno, un puff di placebo aggiunto alla normale dose *rescue* di Salbutamolo (ammetto che questo particolare accorgimento non mi è risultato chiaro). Durante la fase di **run-in** i pazienti dovevano dimostrare la possibilità di un buon controllo della loro condizione clinica in assenza di esacerbazioni, per poter poi entrare nella fase vera e propria del trial randomizzato della durata di 44 settimane.

Solamente 288 soggetti arruolati (34%) poterono così essere randomizzati nei 4 bracci di intervento che gli autori avevano prestabilito. La procedura di **randomizzazione** è ben descritta: essa avveniva per vie telematiche presso un centro unico di coordinamento dati, esterno e cieco rispetto al campione di pazienti, e prevedeva una randomizzazione in blocchi di 4 con stratificazioni per centro di riferimento ed età dei pazienti, superiore o inferiore ai 12 anni. Correttamente gli Autori

descrivono anche il sistema di etichettatura dei preparati deputato a garantire il mascheramento della sequenza di randomizzazione (**allocation concealment**) ai responsabili del centro di Statistica. Il **disegno di studio** scelto da Martinez e il suo gruppo per poter dimostrare l'efficacia di un trattamento al bisogno con CSI nelle due diverse categorie di pazienti, una che continuava ad assumere CSI giornalmente ed una che li avrebbe sospesi, fu il **disegno "fattoriale"** (vedere eventualmente il box 1). Si tratta di un *disegno 2 x 2* che comporta 4 combinazioni di trattamento in totale e che permette di ottenere risultati di efficacia per 2 o più tipi di intervento utilizzando campioni di numerosità inferiore rispetto a quelli che sarebbero necessari nell'ambito di 2 studi sperimentali distinti.

Ed ecco allora che, nello studio TREXA, furono randomizzati circa 70 bambini per braccio di trattamento, un numero esattamente sovrapponibile a quello previsto dal calcolo a priori della numerosità campionaria e destinato a contrastare una perdita al follow-up fino al 10%:

Gruppo "combinato" (BCL daily + BCL/Salb "rescue"):	71 pz
Gruppo "daily" (BCL daily + placebo/Salb "rescue"):	72 pz
Gruppo "rescue" (Placebo daily + BCL/Salb "rescue"):	71 pz
Gruppo "placebo" (Placebo daily + placebo/Salb "rescue"):	74 pz

BCL daily = 1 puff da 40 mcg x 2/die

BCL rescue = 2 puff (40 mcg) ogni 2 puff di Salbutamolo richiesti durante le crisi.

Medici e pazienti erano ovviamente **ciechi** rispetto all'intervento assegnato.

L'**Outcome Primario** del confronto fra i 4 gruppi fu il momento di comparsa, durante le 44 settimane del trial, del primo episodio classificabile come esacerbazione asmatica, ovvero un evento per il quale fosse necessario l'uso orale del Prednisone a causa della sua particolare gravità (vedi testo). In fase di concepimento del lavoro, gli Autori avevano deciso che si sarebbe ritenuto clinicamente rilevante un allungamento del doppio nel tempo di insorgenza dell'outcome primario nei 2 gruppi che assumevano il BCL come *rescue* rispetto ai 2 gruppi che non lo assumevano come *rescue*. Altrettanto avrebbe dovuto accadere nei 2 gruppi che assumevano il BCL *giornalmente* rispetto ai 2 gruppi che non lo assumevano *giornalmente*. Sfruttando le caratteristiche del disegno fattoriale si sarebbero così voluti conoscere i cosiddetti "**effetti principali**", quello del BCL quando assunto regolarmente, e quello del BCL quando assunto al bisogno. Vedremo più avanti come e perché ciò non fu possibile.

Come **Outcomes Secondari** furono valutati in modo seriato il FEV1, la Frazione di Ossido Nitrico Esalato (FENO), il consumo di SABA, i questionari per i sintomi e per la Qualità di Vita, e infine la crescita staturale.

BOX 1

Per **esperimento fattoriale** si intende, in Statistica, un esperimento il cui disegno consiste di 2 o più fattori (interventi) ognuno dei quali comporta differenti livelli di risultato. E' un tipo di esperimento che consente di studiare non solo l'effetto di ognuno degli interventi sulla variabile, ma anche gli effetti delle interazioni fra i singoli fattori sulla variabile stessa [2]. La sua forma più semplice è il **disegno 2 x 2**, che comporta 4 combinazioni di trattamento in totale: un gruppo riceverà entrambi i trattamenti (gruppo A+B), un gruppo solo il trattamento A (A+0), un gruppo solo il B (B+0) e un gruppo nessun trattamento (0+0). Il metodo di analisi migliore per analizzare i disegni fattoriali è l'analisi cosiddetta "*at the margins*" nella quale si comparano gli Indicatori d'Esito fra tutti gli individui trattati con A e tutti gli individui NON trattati con A e gli Indicatori d'Esito fra tutti i trattati con B e tutti i NON trattati con B. Questo particolare èscamotage, ben esemplificato nella **tabella 1** del lavoro di Mc Alister et al [3] che incollo qui sotto, permette di ottenere risultati di efficacia riguardo a più di un trattamento utilizzando un numero totale di soggetti randomizzati ridotto della metà (ad esempio, il gruppo AB della Tabella è utilizzato sia per confrontare gli **All A** con gli **All non-A** che per confrontare gli **All B** con gli **All nonB**, e così via per gli altri 3 gruppi). Il confronto **All A vs All non-A** renderà ragione del "main effect" del **trattamento A**, mentre il confronto **All B vs All non-B** renderà ragione del "main effect" del **trattamento B**. Nello studio di Martinez era stato previsto di determinare il "main effect" del **BCL daily** (gruppi AB + A0) e il "main effect" del **BCL rescue** (gruppi AB + B0).

Table 1. Outline of a Hypothetical Factorial Trial

		Treatment B		Margin
		Yes	No	
Treatment A	Yes	Both A and B (cell AB)	A alone (cell A0)	All A (cells AB and A0)
	No	B alone (cell B0)	Neither A nor B (cell 00)	All non-A (cells B0 and 00)
Margin		All B (cells AB and B0)	All non-B (cells A0 and 00)	

Purtroppo però, perché questo meccanismo di analisi possa funzionare, i 2 interventi/trattamenti devono dimostrarsi *indipendenti* fra loro. Se, dalla valutazione delle misure di effetto, nel nostro caso degli Hazard Ratios, i 2 interventi vengono a mostrare un effetto sinergico, di sommazione, l'analisi "at the margins" tende a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti, mentre in caso di effetto antagonistico l'analisi "at the margins" tende a sottostimare. In queste evenienze si rende necessaria un'analisi "inside the table", nella quale ogni gruppo di intervento viene confrontato, in modo classico, ogni volta con l'unico gruppo placebo esistente. La numerosità dei campioni a confronto dovrebbe essere allora superiore a quanto previsto perché fosse possibile ottenere risultati altrettanto robusti in termini statistici. La precisione delle stime, di conseguenza, diminuisce di molto con l'analisi "inside the table".

Quanto descritto sopra è proprio quello che è accaduto nel trial TREXA: se osservate le quattro curve di Kaplan-Meier degli Hazard Ratios, potrete notare come quella del gruppo "combinato" si trovi spesso al di sotto della curva del gruppo "daily", evidenziando un verosimile effetto di sottrazione in termini di efficacia (*subadditive effect*). I ricercatori hanno dovuto così ripiegare sulle analisi "pairwise" (a coppie), confrontando ognuno dei 3 gruppi ogni volta con il gruppo placebo, col risultato di una minor robustezza dei risultati, come peraltro essi ammettono chiaramente nella discussione del lavoro.

Due considerazioni finali tratte dal lavoro di Mc Alister: il numero dei trials fattoriali pubblicati va aumentando nell'arco delle ultime decadi, dall'1% degli anni '70 a quasi il 5% dei primi anni 2000. Nonostante ciò, *factorial trial* non costituisce a tutt'oggi una MeSH in PubMed (!?).

Risultati finali

- nessuna delle principali **caratteristiche di base** dei pazienti risultò significativamente diversa all'interno dei 4 gruppi (Tabella 1 del lavoro originale);
- i partecipanti furono analizzati, per ogni outcome e fino al termine dello studio, all'interno del loro iniziale gruppo di randomizzazione (**ITT analysis, Intention To Treat analysis**); quasi il 20% dei bambini in effetti abbandonarono il **protocollo** (8 nel gruppo "combinato", 9 nel gruppo "daily", 13 nel gruppo "rescue" e ben 24 nel gruppo "placebo"). La maggioranza di questi abbandoni fu dovuta al cosiddetto *fallimento terapeutico*, definito dai ricercatori come il manifestarsi di una seconda esacerbazione asmatica nell'arco di un periodo di 6 mesi (17 su 24 nel gruppo placebo!). Solo 5 su 280 furono i bambini realmente **persi al follow-up**: l'analisi ITT fu dunque eseguita sul 98% dei randomizzati.
- Nonostante la randomizzazione dei pazienti fosse avvenuta con stratificazioni per Centro di arruolamento e per età dei pazienti, nel lavoro non compaiono **analisi di sensitività**, probabilmente a causa del già basso numero di individui da sottoporre ad analisi statistica.

Outcome primario: i risultati relativi a questo Indicatore d'Esito sono tutti visibili nella Figura e nella Tabella che incollo di seguito:

- nella **Figura 2** del lavoro sono visibili a confronto le quattro **Curve di Sopravvivenza di Kaplan-Meier** (vedi Box 2) relative all'evento "prima esacerbazione asmatica", nonché il numero di pazienti ancora a rischio di questo evento, giorno dopo giorno.

Box 2 [4,5]

Le **Curve di Kaplan-Meier**, dette anche “di sopravvivenza” perché nate per rappresentare graficamente l’andamento nel tempo della mortalità all’interno di un gruppo di individui, si ottengono costruendo un sistema di assi cartesiani nel quale si pone sulle ascisse il tempo e sulle ordinate il numero dei sopravvissuti, o soggetti a rischio dell’evento. E’ la comparsa degli eventi che determina gli intervalli sulla curva e che ne caratterizza il tipico andamento a scalinata irregolare. Una curva di Kaplan-Meier può essere costruita anche per outcomes diversi dall’evento morte, come vediamo nello studio di Martinez e colleghi in cui l’outcome studiato era la comparsa della prima esacerbazione asmatica.

La comparazione di 2 curve di sopravvivenza può essere effettuata tramite un metodo probabilistico basato su calcoli logaritmici, ma il miglior metodo di analisi dei risultati in termini di prove di efficacia rimane il metodo degli Hazard: per ogni curva viene determinato un **Hazard Rate** cioè il rischio, variabile nel tempo, relativo a quella popolazione; la comparazione fra gli Hazard Rate di due curve è l’**Hazard Ratio**, una misura analoga al Rischio Relativo nelle comparazioni fra frequenze in cui non sia presente la variabile tempo. Oltre alla sua stima puntuale, dell’Hazard Ratio è possibile conoscere anche la precisione, espressa con gli abituali Intervalli di Confidenza come è possibile vedere nella Tabella 2 del lavoro di Martinez.

Già da una prima occhiata risulta evidente come la pendenza delle curve in colore azzurro, quelle dei gruppi mai trattati con steroidi giornalieri, sia molto maggiore rispetto alla pendenza delle curve rosse, quelle dei gruppi che assumevano steroidi giornalieri. Oltre a questo è possibile vedere come, fra le curve rosse, quella tratteggiata corrispondente ai pazienti del gruppo “daily”, a varie distanze dall’inizio del trial si trovi al di sopra della curva in colore rosso pieno, quella del gruppo “combinato”. Ciò non è altro che la rappresentazione grafica del fatto che gli interventi BCL *daily* e BCL *rescue*, quando combinati, esitavano in un’efficacia inaspettatamente più ridotta del previsto. Questo riscontro portò gli autori a rinunciare al progetto iniziale di determinare gli *effetti principali (main effects)* descritti più sopra, come avrebbe pur consentito il disegno di studio “fattoriale”, ed essi dovettero rassegnarsi a studiare soltanto l’efficacia dei 3 diversi interventi attraverso il confronto di ognuno di essi con l’unico gruppo placebo presente nel trial (per maggiori chiarimenti tecnici leggere il Box 1).

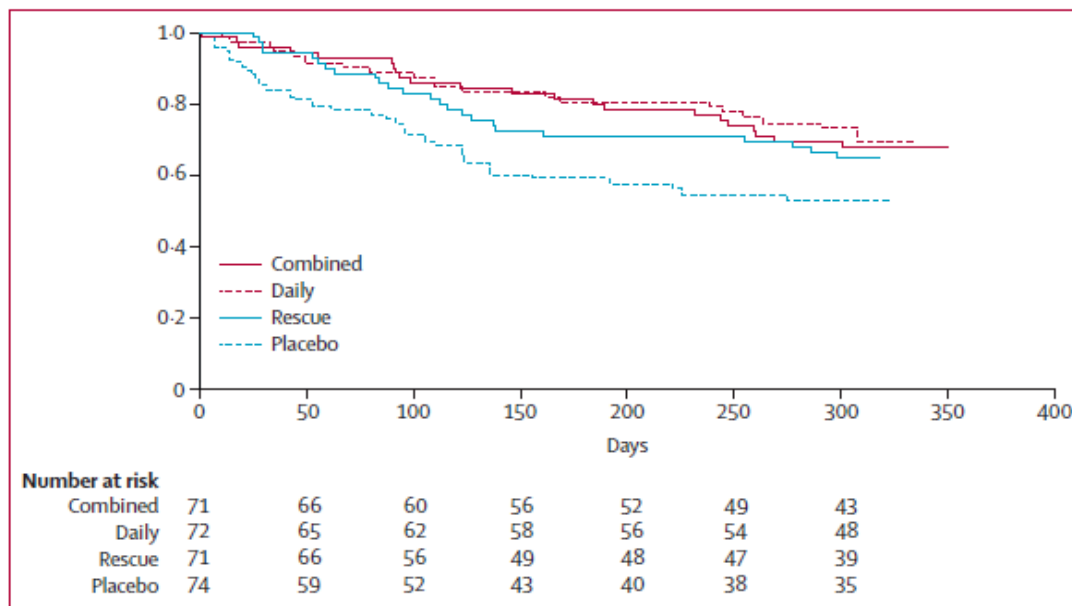


Figure 2: Kaplan-Meier curves showing the time to first exacerbation

- nella **Tabella 2** del lavoro troviamo invece i valori degli Hazard Ratios: nelle prime due righe quelli calcolati sui “*main effects*”, ma sono gli Autori stessi ad affermare che questa stima era inopportuna per i motivi appena spiegati. Per quanto riguarda i confronti dei singoli gruppi di intervento con il gruppo placebo, solo il valore dell’Hazard Ratio fra “BCL daily” e “placebo” appare inferiore (0.49) allo 0.5 che gli Autori avevano fin dall’inizio ritenuto clinicamente rilevante,

e infatti il risultato è statisticamente significativo. Anche il confronto fra gruppo “combinato” e gruppo placebo dà luogo ad un HR significativo pur se con un valore superiore a 0.5 (0.56). Non significativo invece fu il confronto fra gruppo “BCL rescue” e gruppo placebo, che pure portava un HR di 0.62.

	Hazard ratio* (95% CI)	Unadjusted p value	Hochberg adjusted p value
Daily beclomethasone main effect	0.66 (0.44-0.99)	0.033	..
Rescue beclomethasone main effect	0.84 (0.56-1.26)	0.280	..
Combined vs placebo	0.56 (0.32-0.96)	0.033	0.066
Daily beclomethasone vs placebo	0.49 (0.28-0.85)	0.011	0.033
Rescue beclomethasone vs placebo	0.62 (0.37-1.05)	0.073	0.073

*For pairwise comparisons, the hazard ratio is the group receiving beclomethasone compared with placebo. Hochberg adjusted p values are for comparison with the placebo group.

Table 2: Treatment effects

NB! Nell'aggiustamento statistico secondo Hochberg messo in opera per ovviare alle modifiche delle analisi statistiche di cui abbiamo parlato, anche il risultato positivo del gruppo “combinato” perde di significatività (p=0.066).

In termini più pratici, rispetto ai pazienti che effettuavano solo Salbutamolo al bisogno, il tempo di comparsa della prima esacerbazione asmatica si allungò di circa il doppio (HR=0.49) nei pazienti trattati con CSI giornalieri + Salbutamolo al bisogno, e si è allungò di poco meno del doppio (HR=0.56) nei pazienti trattati con CSI giornalieri + CSI al bisogno/Salbutamolo. Un allungamento del tempo di comparsa ci fu anche nel gruppo “rescue” trattato solo al bisogno con CSI + Salbutamolo (HR=0.62), ma detta stima non fu significativa. Quest’ultimo risultato, tendenzialmente positivo pur in assenza di significatività, è il **primo elemento** che ha indotto gli Autori in fase di Discussione a considerare percorribile in futuro l’ipotesi di una terapia “as needed” con CSI + Salbutamolo nei pazienti con Asma lieve persistente in buon regime di controllo ai quali si decida di sospendere la terapia continuativa. Analizzando poi le curve di Kaplan-Meier, possiamo vedere come a 100 giorni e a 150 giorni dall’inizio del trial la curva del gruppo “BCL rescue” sia solo di poco più bassa rispetto alle due curve relative ai gruppi in terapia cronica, mentre nei primi 50 giorni le tre curve sono realmente sovrapposte.

Outcomes secondari principali

- Un progressivo decremento della funzione respiratoria (FEV1 pre-broncodilatazione) fu riscontrato in tutti i gruppi studiati, probabilmente a causa del fatto che tutti i pazienti ottimalmente seguiti e stabilizzati durante il periodo di run-in, erano poi tendenzialmente “regrediti verso la media”, come spiegano gli Autori nella Discussione ma la percentuale degli Asthma Control Days fu comunque buona in tutti i gruppi (80-90%).
- L’Outcome secondario più rilevante fu la minor crescita staturale (1,1 cm/48 settimane) riscontrata nei pazienti in trattamento con steroidi cronici, i quali avevano assunto una dose cumulativa da 4 a 7 volte superiore a quella assunta dai pazienti dei gruppi “rescue” e placebo. Questa differenza è eclatante e rappresenta il **secondo elemento** che induce gli Autori all’ottimismo nei confronti della terapia “rescue” con Beclometasone. E’ anche vero però che in altri studi a lungo termine che confrontarono CSI continuativi diversi dal Beclometasone nell’Asma persistente lieve vs altri farmaci, la diminuzione della crescita staturale era stata documentata in misura alquanto inferiore (circa 3 mm/anno nello studio CAMP con Budesonide [4], circa 4 mm/anno nello studio START [5] con Budesonide ,

circa 4-4,5 mm/11 mesi nello studio PACT [6] con Fluticasone, e circa 1 mm/anno da Skoner et al. con Ciclesonide, ma vs placebo [7]).

Commenti finali

Lo studio multicentrico TREXA è dotato di un impianto metodologico più che valido oltre che complesso. Purtroppo Martinez e colleghi sono stati costretti ad un cambiamento di rotta durante l'elaborazione statistica dei risultati a causa di un'interferenza inaspettata fra due degli interventi studiati. La numerosità del campione, che era stata calcolata inizialmente per un particolare tipo di analisi, è risultata verosimilmente scarsa e ciò può aver determinato la non-significatività di molti risultati.

L'analisi delle curve di sopravvivenza, il confronto dell'efficacia dei diversi interventi nei vari momenti del trial, unitamente al riscontro di dosi nettamente inferiori di steroidi assunte e di una migliore crescita staturale da parte dei pazienti "rescue", rende plausibile la nuova ipotesi di gestione, con CSI + SABA all'occorrenza, dei pazienti con Asma lieve persistente al momento della sospensione della terapia "controller". Prima ovviamente saranno necessari trials più conclusivi, impostati con un disegno di studio diverso o dotati di una numerosità campionaria maggiore.

Bibliografia

1. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040–52.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Factorial_experiment
3. McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. *JAMA* 2003;May 21;289(19):2545-53
4. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. [Hazard ratio in clinical trials.](#) *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Aug;48(8):2787-92
5. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/libri/ABCstatistica3.pdf>
6. Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-1063.
7. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:7-13.
8. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma:[the Pediatric Asthma Controller Trial.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;119(1):64-72.
9. Skoner DP, Maspero J, Banerji D; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. [Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma.](#) *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):e1-14.