

## Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Lancet	47,831	Tratamiento del asma del niño	Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al.	389(10065): 157-66

### Texto en inglés

**BACKGROUND:** Low-dose inhaled corticosteroids (ICS) are highly effective for reducing asthma exacerbations and mortality. Conventionally, ICS treatment is recommended for patients with symptoms on more than 2 days per week, but this criterion has scant evidence. We aimed to assess the validity of the previous symptom-based cutoff for starting ICS by establishing whether there was a differential response to budesonide versus placebo for severe asthma exacerbations, lung function, and asthma symptom control across subgroups identified by baseline asthma symptom frequency.

**METHODS:** We did a post-hoc analysis of the 3 year inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy (START) study, done in 32 countries, with clinic visits every 3 months. Patients (aged 4–66 years) with mild asthma diagnosed within the previous 2 years and no previous regular corticosteroids were randomised to receive once daily, inhaled budesonide 400 µg (those aged <11 years 200 µg) or placebo. Coprimary outcomes for this analysis were time to first severe asthma-related event (SARE; hospital admission, emergency treatment, or death) and change from baseline in lung function after bronchodilator. Interaction with baseline symptom frequency was investigated, with patients grouped by more than two symptom days per week and two or fewer symptom days per week (divided into no days to 1 day, and more than 1 day to 2 days). Analysis was done by intention to treat.

**FINDINGS:** Of 7138 patients (n=3577 budesonide; n=3561 placebo), baseline symptom frequency was 0–1 days per week for 2184 (31%) participants, more than 1 and less than or equal to 2 symptom days per week for 1914 (27%) participants, and more than 2 symptom days per week for 3040 (43%) participants. For budesonide versus placebo, time to first SARE was longer across symptom frequency subgroups (hazard ratios 0,54 [95% CI 0,34–0,86] for 0–1 symptom days per week, 0,60 [0,39–0,93] for >1 to ≤2 symptom days per week, 0,57 [0,41–0,79] >2 symptom days per week, p interaction=0,94), and the decline in postbronchodilator lung function was less at 3 years' follow-up (p interaction=0,32). For budesonide versus placebo, severe exacerbations requiring oral or systemic corticosteroids were reduced (rate ratio 0,48 [0,38–0,61] 0–1 symptom days per week, 0,56 [0,44–0,71] >1 to ≤2 symptom days per week, and 0,66 [0,55–0,80] >2 symptom days per week, p interaction=0,11), prebronchodilator lung function was higher, and symptom-free days were more frequent (p<0,0001 for all three subgroups), with no interaction by symptom frequency

(prebronchodilator p interaction=0,43; symptom-free days p interaction=0,53). Similar results were noted when participants were classified by any guidelines criterion as so-called persistent versus so-called intermittent asthma.

**INTERPRETATION:** In mild recent-onset asthma, once daily, low-dose budesonide decreases SARE risk, reduces lung function decline, and improves symptom control similarly across all symptom subgroups. The results do not support restriction of inhaled corticosteroids to patients with symptoms on more than 2 days per week and suggest that treatment recommendations for mild asthma should consider both risk reduction and symptoms.

**FUNDING:** AstraZeneca.

## Deben las recomendaciones sobre el comienzo de tratamiento con glucocorticoides inhalados para el asma leve basarse en la frecuencia de los síntomas: un análisis post hoc de eficacia del estudio START

**ANTECEDENTES:** las dosis bajas de glucocorticoides inhalados (GCI) son altamente efectivas para reducir las exacerbaciones y la mortalidad por asma. Convencionalmente, el tratamiento con GCI se recomienda para pacientes con síntomas en más de 2 días por semana, pero este criterio tiene escasa evidencia. El objetivo fue evaluar la validez del límite previo basado en síntomas para comenzar el uso de GCI estableciendo si había una respuesta diferente tras el tratamiento con budesónida en comparación con placebo para las exacerbaciones asmáticas graves, la función pulmonar y el control de los síntomas del asma en los subgrupos identificados por la frecuencia inicial de síntomas de asma.

**MÉTODOS:** se realizó un análisis *post hoc* del estudio de 3 años de tratamiento inhalado Steroid Treatment As Regular Therapy (START), realizado en 32 países, con visitas a la clínica cada 3 meses. Los pacientes (de 4 a 66 años de edad) con asma leve diagnosticada en los 2 años previos y sin tratamiento regular con glucocorticoides fueron aleatorizados para recibir una dosis diaria de budesónida inhalada de 400 µg (200 µg en los menores de 11 años de edad) o placebo. Las variables principales del análisis fueron el tiempo hasta el primer evento grave relacionado con el asma (SARE; hospitalización, tratamiento en Urgencias o muerte) y el cambio en la función pulmonar tras broncodilatación con respecto a la basal. Se investigó la interacción con la frecuencia basal de síntomas, agrupando a los pacientes según presentasen síntomas más de dos días por semana o dos o menos días por semana (divididos en ningún día a 1 día y en más de 1 día a 2 días). El análisis se realizó por intención de tratar.

**RESULTADOS:** de 7.138 pacientes (n = 3.577 budesónida, n = 3.561 placebo), 2.184 participantes presentaron una frecuencia basal de síntomas de 0-1 días por semana (31 %), 1.914 participantes más de 1 y menos o igual a 2 días por semana (27 %), y 3.040 participantes más de 2 días con síntomas por semana (43 %). Para budesónida en comparación con placebo, el tiempo hasta el primer SARE fue más largo en todos los subgrupos de frecuencia de síntomas (cocientes de riesgo 0,54 [IC 95 % 0,34-0,86] para 0-1 días de síntomas por semana, 0,60 [0,39- 0,93] durante > 1 a ≤ 2 días de síntomas por semana, 0,57 [0,41-0,79] > 2 días de síntomas por semana, p interacción = 0,94), y el deterioro de la función pulmonar tras la broncodilatación fue menor a los 3 años de seguimiento (p interacción = 0,32). Para la budesónida en comparación con placebo, las exacerbaciones graves que requirieron glucocorticoides orales o sistémicos se redujeron (cociente de tasas 0,48 [0,38-0,61] 0-1 síntoma días por semana, 0,56 [0,44-0,71] > 1 a ≤ 2 días de síntomas por

semana, y 0,66 [0,55-0,80] > 2 días de síntomas por semana, p interacción = 0,11), la función pulmonar prebroncodilatadora fue mayor y los días sin síntomas fueron más frecuentes ( $p < 0,0001$  para los tres subgrupos), sin interacción por frecuencia de síntomas (interacción prebroncodilatador  $p = 0,43$ , días sin síntomas  $p$  interacción = 0,53). Se observaron resultados similares cuando los participantes se clasificaron según criterios de las guías, tanto como asma persistente, como asma intermitente.

**CONCLUSIONES:** en el asma leve de inicio reciente, la administración diaria de budesónida a dosis bajas disminuye el riesgo SARE, reduce el deterioro de la función pulmonar y mejora el control de los síntomas de manera similar en todos los subgrupos de síntomas. Los resultados no respaldan la restricción de los glucocorticoides inhalados a pacientes con síntomas en más de 2 días por semana y sugieren que las recomendaciones de tratamiento para el asma leve deben considerar tanto la reducción del riesgo como los síntomas.

**FINANCIACIÓN:** AstraZeneca

## Comentario del autor (Antonio José Aguilar Fernández)

Se realizó un análisis *post hoc* del estudio Steroid Treatment As Regular Therapy (START) en 7.138 pacientes de 4-66 años con asma leve diagnosticada en los 2 años previos que no recibían tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) diariamente. En este estudio multicéntrico y doble ciego controlado con placebo financiado por AstraZeneca, se evaluó si dosis bajas de GCI (400 µg/día, 200 µg/d en < 11 años) diariamente durante 3 años podría prevenir episodios graves de asma (hospitalizaciones, tratamientos con broncodilatadores y glucocorticoides sistémicos en servicios de Urgencias y muertes [SARE, según siglas en inglés]) y deterioro de la función pulmonar. El análisis se realizó según la intención de tratar y dependiendo del número de días con síntomas que referían los pacientes durante los 3 meses previos a la aleatorización, observándose una disminución de la tasa de SARE en todos los grupos (síntomas 0-1 días a la semana, > 1-2 días y > 2 días a la semana). También se observó un mayor tiempo hasta el primer SARE y mejor función pulmonar a los 3 años.

Estos datos invitan al debate sobre las recomendaciones habituales reflejadas en las guías, pero deben de ser analizados con cautela. En primer lugar, se evaluaron los síntomas referidos por los pacientes únicamente las 2 semanas previas a las visitas trimestrales realizadas, sin el registro diario de síntomas que ofrecería una información de la respuesta al tratamiento. Por otro lado, no se monitorizó la adherencia que, en este tipo de pacientes con afectación leve, podría ser aún más baja de lo habitual por el menor impacto de la enfermedad. También habría que valorar si los resultados obtenidos justifican la administración del tratamiento a largo plazo; por ejemplo: una tasa de SARE por 1.000 personas-año de 15,4 para el grupo de budesónida frente a 23,5 en el grupo placebo para los que presentaban síntomas de 0-1 días por semana o de 17,5 frente a 26,2 en aquellos con más de 1 día y menos de 2 por semana, por lo que son necesarios estudios de costo-eficacia y seguridad. Por último, es discutible que el dispositivo Turbuhaler® sea el idóneo para grupo de pacientes de menor edad.