

Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Lancet	47,831	Tratamiento	Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al.	390(10095): 659-68

Texto en inglés

BACKGROUND: Exacerbations of asthma cause a substantial global illness burden. Adults with uncontrolled persistent asthma despite maintenance treatment require additional therapy. Since macrolide antibiotics can be used to treat persistent asthma, we aimed to assess the efficacy and safety of oral azithromycin as add-on therapy in patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high dose inhaled corticosteroids plus a long-acting bronchodilator.

METHODS: We did a randomised, double-blind, placebo controlled parallel group trial to determine whether oral azithromycin decreases the frequency of asthma exacerbations in adults (≥ 18 years) with symptomatic asthma despite current use of inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator, and who had no hearing impairment or abnormal prolongation of the corrected QT interval. Patients were randomly assigned (1:1) to receive azithromycin 500 mg or placebo three times per week for 48 weeks. Patients were centrally allocated using concealed random allocation from a computer-generated random numbers table with permuted blocks of 4 or 6 and stratification for centre and past smoking. Primary efficacy endpoints were the rate of total (severe and moderate) asthma exacerbations over 48 weeks and asthma quality of life. Data were analysed on an intention-to-treat basis. The trial is registered at the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), number 12609000197235.

FINDINGS: Between June 12, 2009, and Jan 31, 2015, 420 patients were randomly assigned (213 in the azithromycin group and 207 in the placebo group). Azithromycin reduced asthma exacerbations (1.07 per patient-year [95% CI 0.85–1.29]) compared with placebo (1.86 per patient-year [1.54–2.18]; incidence rate ratio [IRR] 0.59 [95% CI 0.47–0.74]; $p < 0.0001$). The proportion of patients experiencing at least one asthma exacerbation was reduced by azithromycin treatment (127 [61%] patients in the placebo group vs 94 [44%] patients in the azithromycin group, $p < 0.0001$). Azithromycin significantly improved asthma-related quality of life (adjusted mean difference, 0.36 [95% CI 0.21–0.52]; $p = 0.001$). Diarrhoea was more common in azithromycin-treated patients (72 [34%] vs 39 [19%]; $p = 0.001$).

INTERPRETATION: Adults with persistent symptomatic asthma experience fewer asthma exacerbations and improved quality of life when treated with oral azithromycin for 48 weeks.

Azithromycin might be a useful add-on therapy in persistent asthma.

FUNDING: National Health and Medical Research Council of Australia, John Hunter Hospital Charitable Trust.

Efecto de la azitromicina en las exacerbaciones asmáticas y calidad de vida en adultos con asma persistente no controlada (AMAZES): un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

ANTECEDENTES: las exacerbaciones asmáticas son responsables de una considerable carga de la enfermedad global. Los adultos con asma persistente no controlada, a pesar del tratamiento de mantenimiento, requieren tratamientos adicionales. Dado que los antibióticos macrólidos pueden usarse para tratar el asma persistente, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la azitromicina oral como terapia complementaria en pacientes con asma persistente no controlada con glucocorticoides inhalados de dosis media a alta más un broncodilatador de acción prolongada.

MÉTODOS: se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos para determinar si la azitromicina oral disminuía la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en adultos (≥ 18 años) con síntomas asmáticos a pesar de recibir glucocorticoides inhalados y un broncodilatador de acción prolongada y que no tuviesen discapacidad auditiva o prolongación anormal del intervalo QT corregido. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 500 mg de azitromicina o placebo tres veces a la semana durante 48 semanas. Los pacientes fueron asignados centralmente usando asignación aleatoria oculta a través de una tabla de números aleatorios generada por ordenador con bloques permutados de 4 o 6, y estratificación según centro y hábito tabáquico previo. Las variables principales de eficacia del estudio fueron la tasa del total de exacerbaciones asmáticas (graves y moderadas) durante 48 semanas y la calidad de vida dependiente de asma. Los datos se analizaron por intención de tratar. El ensayo está registrado en el Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), número 12609000197235.

RESULTADOS: entre el 12 de junio de 2009 y el 31 de enero de 2015, 420 pacientes fueron asignados aleatoriamente (213 en el grupo de azitromicina y 207 en el grupo de placebo). La azitromicina redujo las exacerbaciones asmáticas (1,07 por paciente-año [IC 95 % 0,85-1,29]) en comparación con placebo (1,86 por paciente-año [1,54-2,18]; razón de tasa de incidencia [IRR] 0,59 [IC 95 % 0,47-0,74]; $p < 0,0001$). La proporción de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación del asma se redujo mediante el tratamiento con azitromicina (127 [61 %] pacientes en el grupo placebo frente a 94 [44%] pacientes en el grupo con azitromicina, $p < 0,00001$). La azitromicina mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con el asma (diferencia de medias ajustada, 0,36 [IC 52]; $p = 0,001$). La diarrea fue más común en pacientes tratados con azitromicina (72 [34 %] vs. 39 [19 %]; $p = 0,001$).

CONCLUSIONES: los adultos con asma persistente sintomática sufren menos exacerbaciones asmáticas y mejoran su calidad de vida cuando son tratados con azitromicina oral durante 48 semanas. Azitromicina podría ser útil como terapia añadida en el tratamiento del asma persistente.

FINANCIACIÓN: National Health and Medical Research Council of Australia, John Hunter Hospital Charitable Trust

Comentario del autor (Antonio José Aguilar Fernández)

Con el objetivo de determinar si 500 mg de azitromicina (AZM) administrada por vía oral 3 veces a la semana durante 48 semanas disminuían la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas, así como de valorar su impacto en la calidad de vida de pacientes con asma persistente de larga evolución no controlada a pesar de tratamiento con glucocorticoides inhalados (86 % a dosis altas) y broncodilatadores de acción prolongada, se diseñó este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos en 420 adultos con una media de edad de 60 años. Se observó una reducción de las exacerbaciones asmáticas en el grupo que recibió AZM en comparación con placebo (razón de tasa de incidencia de 0,59 [IC 95 % 0,47-0,74]; $p < 0,0001$), siendo significativa también tras el ajuste según la dosis de glucocorticoide inhalado, frecuencia de exacerbaciones, historia de tos crónica, expectoración y los aislamientos de patógenos en el esputo. Este efecto se observó también en pacientes con fenotipo eosinofílico (≥ 3 % de eosinófilos en esputo o $\geq 300/\mu\text{l}$ en sangre), si bien la potencia estadística del ensayo no era suficientemente robusta para el análisis de subgrupos. Se constató una mejoría en todos los dominios del cuestionario de calidad de vida, con un incremento clínicamente relevante de 0,5 puntos en el dominio de síntomas.

Los escasos cultivos positivos obtenidos no permitieron extraer resultados significativos, manteniendo la preocupación sobre este aspecto en el tratamiento a largo plazo con AZM.

La AZM fue bien tolerada, con una incidencia similar de efectos secundarios y abandonos entre ambos grupos, siendo la diarrea más común en el grupo de AZM, aunque con similar incidencia de abandonos por este motivo.

Por tanto, podría contemplarse la indicación de AZM en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta que otras alternativas conllevan importantes efectos secundarios en algunos casos y difícil acceso por el coste en otros, siendo necesarios nuevos estudios que definan la eficacia del tratamiento prolongado en otros grupos poblacionales, el mecanismo de acción por el que se produce su efecto y el impacto en la aparición de nuevas resistencias antibióticas.