Beta 2 agonisti a lunga durata possono aumentare il rischio riacutizzazioni asmatiche anche fata

Data 12 giugno 2006
Categoria pneumologia

In base ai risultati di una metanalisi i beta 2 agonisti a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di gravi riacutizzazioni asmatiche, anche mortali e di ospedalizzazioni.

Al fine di valutare il rischio di riacutizzazioni asmatiche gravi e potenzialmente letali associate all'uso dei beta 2 agonisti a lunga durata d'azione è stata effettuata una ricerca bibliografica aggiornata al 2005. Nella metanalisi sono stati considerati studi randomizzati, controllati con placebo, della durata di almeno 3 mesi in cui fossero valutati i beta 2 agonisti a lunga durata in pazienti affetti da asma Tutti i trials permettevano l'uso di beta 2 agonisti a breve durata al bisogno. Il confronto tra bracci di intervento e bracci di controllo era espresso in Odds Ratio (OR) e gli outcomes valutati erano le esacerbazioni severe che avessero richiedesto ospedalizzazione, od avessero minacciato la vita richiedendo intubazione e ventilazione, e le morti correlate all'asma. Gli OR per le morti correlate all'asma sono stati ottenuti dallo studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART). I risultati globali, ottenuti dal pool dei 19 studi inseriti nella metanalisi coinvolgenti 33 826 pazienti, hanno mostrato che, rispetto al placebo, i beta 2 agonisti a lunga durata d'azione aumentano le esacerbazioni di asma che richiedono ospedalizzazione (OR, 2.6) e quelle che mettono a repentaglio la vita (OR, 1.8). Le ospedalizzazioni erano significativamente aumentate con il salmeterolo (OR, 1.7) ed il formoterolo (OR, 3.2), sia nei bambini (OR, 3.9) che negli adulti (OR, 2.0). L'incremento assoluto delle ospedalizzazioni è risultato dello 0.7% (CI, 0.1% - 1.3%) nell'arco di 6 mesi. Il rischio di morte correlato all'asma, pur raro ((13 morti nel gruppo beta 2 agonisti long acting e 3 in quello placebo), è risultato parimenti aumentato (OR, 3.5), con una differenza di rischio calcolato sul pool pari allo 0.07% (CI, 0.01% - 0.1%). Il piccolo numero di morti ha limitato l'affidabilità della stima del rischio, e 28 studi non riportavano informazioni sugli outcome considerati. Gli autori concludono che, rispetto al placebo, i beta 2 agonisti a lunga durata d'azione hanno mostrato di aumentare il rischio di esacerbazioni asmatiche gravi e le morti dovute all'asma. Essi sottolineano anche che l'uso concomitante di steroidi inalatori non sembra proteggere in modo adeguato dall'aumento del rischio.

Fonte: Shelley R. Salpeter; Nicholas S. Buckley; Thomas M. Ormiston; Edwin E. Salpeter: Meta-Analysis: Effect of Long-Acting ß-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. early release di Ann. Int. Med 2006; 144 Issue 12 : 904-912.

discussione su http://www.pillole.org/public/aspnuke/agora.asp

Commento di Luca Puccetti e Renato Rossi

Secondo le Linee Guida italiane GINA Italia, adattate da quelle internazionali e scaricabili all'indirizzo http://www.ginasma.it/slide/2003/linee/gina_wr_ita.pdf, la terapia dell'asma dovrebbe essere selezionata sulla base della gravità dell'asma del paziente, della disponibilità dei farmaci antiasmatici e delle condizioni individuali del paziente.
• Nella maggior parte dei pazienti affetti da asma intermittente, non viene raccomandata nessuna terapia giornaliera. Il trattamento delle riacutizzazioni dovrebbe basarsi sulla gravità delle riacutizzazioni stesse. Un beta 2-agonista per via inalatoria a breve durata d'azione può essere assunto al bisogno per alleviare la sintomatologia asmatica. Il paziente con asma intermittente, ma con gravi riacutizzazioni, dovrebbe essere trattato come se affetto da asma persistente di mediagravità.
• I pazienti con asma lieve persistente necessitano di terapia di mantenimento con agenti antinfiammatori e broncodilatatori a lunga durata d'azione. Tra questi, i glucocorticoidi per via inalatoria sono al momento i farmaci di fondo più efficaci. Anche i cosiddetti agenti "antiallergici" possono essere classificati come farmaci di fondo, nonostante ci siano dati insufficienti sulla loro efficacia nel trattamento a lungo termine dell'asma. È importante notare che pochi studi clinici hanno approfondito il tema se i vari farmaci antiasmatici siano efficaci nel mettere sotto pieno controllo l'asma e nel prevenire completamente sintomi e riacutizzazioni.
• Il trattamento preferito per l'asma persistente di media gravità consiste in un trattamento di fondo con una combinazione di glucocorticoidi per via inalatoria a basso dosaggio e un β2-agonista a lunga durata d'azione, da somministrare 2 volte al giorno. In alternativa ai β2-agonisti, in questo trattamento combinato si possono somministrare antileucotrieni o teofillina a lento rilascio (in ordine decrescente di efficacia globale). Infine, in alternativa al trattamento combinato, è possibile utilizzare dosi maggiori di glucocorticoidi.
• Il trattamento primario nell'asma grave persistente comprende glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi associati ad un β2-agonista per via inalatoria a lunga durata d'azione, da somministrare 2 volte al giorno. Per il trattamento supplementare possono essere considerati, in alternativa ai β2-agonisti a lunga durata d'azione, gli antileucotrieni, la teofillina orale a lento rilascio, e/o i β2-agonisti orali. Questi farmaci possono anche essere aggiunti al trattamento combinato con alte dosi di glucocorticoidi inalatori e β2-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria. L'uso dei corticosteroidi orali deve essere riservato ai pazienti instabili nonostante il massimo della terapia antiasmatica, e dovrebbe essere limitato al periodo più breve possibile.
• Una volta ottenuto e mantenuto il controllo dell'asma per almeno tre mesi, dovrebbe essere tentata una riduzione graduale del trattamento, per identificare il trattamento minimo necessario per mantenere il controllo della malattia.
I beta 2 agonisti a lunga durata d'azione provocano broncodilatazione e migliorano i sintomi asmatici a lungo termine (1). Tuttavia la monoterapia con beta 2 agonisti è inferiore agli steroidi inalatori, che agiscono sulla flogosi bronchiale

(2-5) e che sono raccomandati come trattamento di primo impiego di scelta (6). L'aggiunta di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione è indicata nei pazienti che non rispondono adeguatamente all'uso dei soli steroidi inalatori(7). Alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione può migliorare i sintomi e ridurre le esacerbazioni, sia cliniche che definite in base al peggioramento del picco espiratorio (8, 9). Tuttavia l'uso regolare di beta 2 agonisti può indurre tolleranza ed un peggioramento del controllo della malattia (15-20) per l'effetto di una sovrastimolazione adrenergica che induce un meccanismo a feed-back (21). La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto segnalazioni postmarketing di parecchi casi di morte correlate all'asma in associazione all'utilizzo di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione e fu dunque realizzato lo studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART). In questo studio più di 26 000 partecipanti furono seguiti per 6 mesi e fu notato un incremento di 4 volte del rischio di morte correlato all'asma (22, 23). Nel luglio 2005, una commissione FDA si riunì per decidere se ritirare gli beta 2 agonisti a lunga durata d'azione dal mercato (24). La commissione concluse di rafforzare le avvertenze nelle schede tecniche dei farmaci a base di beta 2 agonisti a lunga durata d'azione circa il rischio di morte correlato all'asma durante il trattamento con tali farmaci e di raccomandarne l'uso solo nei casi in cui altri provvedimenti avessero fallito (25, 26, 32). Le riacutizzazioni severe e quelle che mettono a repentaglio la vita sono rare anche nei grandi trials ecco perché gli Autori del presente studio hanno realizzato una metanalsi per stimare meglio rischi così rari sia negli adulti che nei bambini. Lo studio è importante, ma occorre molta cautela nel trarre conclusioni affrettate. Prima di tutto molti studi non sono stati considerati (ben 28) in quanto non fornivano dati in merito agli outcomes considerati. In secondo luogo, come affermato in un editoriale a commento della metanalisi di Jeffrey Glassroth, MD, della Tufts University School of Medicine di Boston, l'asma è una malattia molto variegata che presenta forti fluttuazioni anche spontanee nel suo range di severità e che è influenzata gravemente dalla comorbidità, dalle terapie concomitanti dalla compliance a trattamenti antiasmatici concomitanti ed è molto difficile poter correggere per questi importanti fattori di confusione. Inoltre la metanalisi è fortemente influenzata da un singolo studio (23) che da solo rende conto del 78% di tutti i pazienti considerati. Questo studio che arruola il 18% di pazienti di colore, annovera tutte le morti considerate nella metanalisi tranne due. Sono stati segnalati polimorfismi genetici del gene del recettore beta 2-adrenergico. I pazienti omozigoti per una variante di tale gene con una arginina in posizione 16 (genotipoArg/Arg) sono molto proni a presentare broncostenosi e peggioramento dell'asma usando i beta-agonisti (28). Questo genotipo è presente in circa un sesto della popolazione americana ma è molto frequente nei soggetti afro-americani (29). Sarebbe necessario pertanto valutare i risultati della metanalisi correggendo per tale genotipo per escludere che i risultati della metanalisi siano applicabili solo a particolari sottogruppi razziali. Nei soggetti con genotipoArg/Arg sono molto efficaci gli anticolinergici che potrebbero dunque essere impiegati in questi soggetti laddove gli steroidi inalatori da soli non fossero sufficienti a controlare la malattia. Alla luce delle soprastanti risultanze e considerazioni occorre ricordare che si rafforzano le motivazioni per usare gli steroidi inalatori come farmaci di primo impiego nell'asma riservando i beta 2 long acting ai casi non responders con scarsa qualità di vita.

Gli autori di questa meta-analisi calcolano che negli USA siano trattati ogni anno circa 3,5 milioni di asmatici, il che si tradurrebbe in 4000-5000 morti asma-correlate associate all'uso dei beta 2 long-acting per anno. Per questo suggeriscono alle autorità regolatorie di rivalutare il rapporto benefici/rischi di queste molecole. Viene citata anche una meta-analisi in via di pubblicazione in cui è stato esaminato l'uso di anticolinergici e beta 2 agonisti nella BPCO: mentre gli anticolinergici riducono il rischio di morte da cause respiratorie del 70%, i beta stimolanti aumenterebbero tale rischio, rispetto al placebo, di circa 2 volte. Commentando i loro risultati i ricercatori ricordano che la mortalità da asma è aumentata nel mondo a partire dagli anni '60, quando i beta stimolanti sono stati introdotti nella pratica clinica, e che negli USA c'è stato un altro aumento negli ultimi 10 anni, da quando sono stati introdotti i beta 2 long acting. Essi arrivano a sostenere che se questi farmaci fossero ritirati dal commercio si potrebbe assistere ad una diminuzione della mortalità per asma.

Pur ammettendo i limiti del loro lavoro (in particolare l' incertezza circa l'OR, essendo i numeri di eventi riportati nei trials piccoli, e il fatto che il numero di decessi per asma deriva da un unico studio, lo studio SMART) i ricercatori ritengono che i risultati dell' analisi forniscono informazioni utili per la valutazione dei rischi dei beta 2 long-acting.

Francamente il messaggio che si ricava dalla lettura della meta-analisi appare dirompente. E' possibile che i risultati siano inficiati da qualche bias oppure derivino in modo preponderante dallo studio SMART? Crediamo sia opportuno una approfondita riflessione e un ampio coinvolgimento degli esperti in metodologica meta-analitica, degli specialisti pneumologi e delle società scientifiche onde avviare un dibattito sul tema; in attesa di eventuali decisioni delle autorità regolatorie sarà interessante anche valutare le controdeduzioni, che sicuramente non mancheranno, delle società farmaceuticheinteressate.

L'esperienza pratica è che i beta 2 long-acting sono farmaci molto efficaci nel controllare i sintomi ma in questi casi è giocoforza fare i conti con la letteratura. E nel frattempo come dovrebbe comportarsi il medico pratico?

A nostro modo di vedere occorre seguire le linee guida laddove consigliano come farmaco di primo impiego uno steroide inalatorio con l'uso al bisogno di un beta 2 agonista a breve durata d'azione. Se l'asma non dovesse essere controllata è opportuno aumentare le dosi di steroide (non dimenticando che in tal modo aumentano però anche gli effetti collaterali a livello sistemico) e solo in un secondo tempo, se questa misura risultasse inefficace, associare un beta 2 long acting. E' tuttavia opinione di chi scrive che gli steroidi inalatori siano anche essi gravati da non trascurabili effetti collaterali. Alcuni studi dimostrano inequivocabilmente che nella realtà della pratica clinica, laddove la modalità di somministrazione non è rigidamente controllata come nei clinical trials, una quantità di steroide venga assorbita per via sistemica con tutti i relativi effetti collaterali. Non sono da dimenticare i casi di micosi, delle vie aeree, specie in soggetti defedati o diabetici e trattati con polveri. Esiste inoltre in alcuni casi il pericolo di un abuso di beta 2 adrenergici a breve durata d'azione "al bisogno" che in taluni casi diventa pericolo per la stessa sopravvivenza (33). In ogni caso i beta 2 a lunga durata d'azione nell'asma non dovrebbero essere usati da soli, senza la "protezione" dello steroide inalatorio (anche se sembra che questa misura non sia in grado di offrire una protezione completa). Inoltre è prudente seguire il paziente e rivalutare periodicamente la necessità della terapia, per esempio provando a ritornare allo steroide inalatorio da solo quando l'asma è ben compensata. Le formulazioni precostituite di steroidi inalatori e beta 2 long acting hanno il pregio di "costringere" il paziente ad assumere lo steroide inalatorio. E' infatti di frequente riscontro in chi ha esperienza di pratica clinica una progressiva autosospensione della terapia steroidea inalatoria da parte del paziente laddove

necessiti di una terapia associativa ed essa sia praticata con farmaci assunti separatamente in quanto il paziente "sente" l'effetto broncodilatatorio e dunque sintomatico dei beta 2 agonisti, ritenendo superfluo l'uso degli steroidi inalatori. Al fine di evitare l'autosospensione dell'assunzione dello steroide inalatorio, laddove esso non sia da solo sufficiente, è probabilmente preferibile prescrivere un solo prodotto che associ steroide inalatorio e beta 2 long-acting invece di due prodotti separati. Alla luce dei dati emersi dalla succitata metanalsi qualora il paziente in trattamento con beta 2 long acting presenti frequenti esacerbazioni potrà essere presa in considerazione la sospensione di tali farmaci, riducendo progressivamente la dose ove possibile. Resta aperto la questione sul che fare in alternativa ai beta 2 a lunga durata d'azione nei casi di asma non responsivi agli steroidi inalatori. Possono essere prese in considerazione l'aggiunta di antileucotrieni fillinici o la terapia corticosteroidea sistemica o quella con beta 2 agonisti per os. Gli antileucotrieni, contrariamente al primo inquadramento, sembrano dare il meglio nella prevenzione dell'asma da sforzo e nel controllo dell'asma dei bambini in aggiunta agli steroidi inalatori. I fillinici, gli steroidi sistemici e i beta 2 per os sono anch'essi gravati da una serie di effetti collaterali rilevanti per cui il loro uso è limitato a casi selezionati di particolare severità. Una possibile alternativa concreta può venire dagli anticolinergici inalatori (anche se quelli a lunga durata hanno per ora l'indicazione nella BPCO e non nell'asma) e dalle alte dosi di steroidi inalatori anche se le linee guida GINA italia raccomandano uso di dosi più basse in associazione ad altro farmaco in quanto all'aumento della dose inalata oltre una certa soglia (1000 mcg/die) l'efficacia aumenta di poco mente aumentano molto gli effetti collaterali.

Commento di Alessandro Battaggia
Pur con i limiti di un'analisi ancora preliminare che necessiterà di ulteriori approfondimenti ed è dunque suscettibile di variazioni, la metanalisi, ad un primo esame, è stata condotta con rigore. Infatti :
a) la ricerca è stata eseguita su 4 grandi database elettronici ed è stata estesa alle referenze bibliografiche degli articoli reperiti; gli autori hanno ottenuto informazioni anche dal sito web della FDA ed hanno reperito anche dati mai pubblicati in precedenza attraverso 'personal communications' con gli autori; tutto ciò è a garanzia della 'sistematicità' della revisione; inoltre la presenza di publication bias è stata esclusa attraverso analisi formali (funnel plot)
b) gli autori specificano nei dettagli la strategia di ricerca utilizzata, elencando tutte le parole chiave
c) la ricerca è risultata molto sensibile; la PRECISIONE è espressa dal rapporto articoli utili trovati/articoli trovati e in particolare sono stati trovati 47 articoli utili su 5000 reperiti: ciò corrisponde ad una precisione intorno all' 1% (nelle revisioni sistematiche la precisione deve essere inferiore al 5% in quanto per definizione una revisione sistematica è una ricerca ad altissima sensibilità ed a bassissima precisione)
d) i criteri di inclusione dei trial sono stati definiti con chiarezza e la selezione è stata eseguita da revisori indipendenti, a garanzia di basse probabilità di 'selection bias'
e) gli autori hanno valutato formalmente la qualità delle pubblicazioni reperite e tale valutazione è stata eseguita da valutatori indipendenti ; viene inotre specificata con chiarezza la finalità di questa valutazione (era infatti prevista l' esecuzione di una sensitivity analysis ad hoc qualora la qualità degli articoli fosse risultata eterogenea : poi questa non si è resa necessaria in quanto la validità interna di tutti i trial è risultata molto elevata)
f) la tecnica metanalitica utilizzata per il pooling (Fixed effect Model, Peto Pooled Odds ratio) è congrua con le caratteristiche del pool sottoposto a revisione (bassi livelli di eterogeneità nei risultati di efficacia; bassi rischi assoluti degli eventi)
g) la robustezza delle conclusioni degli autori è stata saggiata con una sensitivity analysis ad hoc (il pooling è stato cioè eseguito prima e dopo l' esclusione di 28 trials che non avevano fornito sufficienti informazioni sulle morti correlate a riacutizzazioni cliniche dell' asma).
Ad un primo esame, il lavoro di Shelley e coll appare quindi caratterizzato da difetti minimi (punteggio 6-7 allo score di qualità di Oxman per le metanalisi (30).

Bibliografia
1. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:923-32
2. N Engl J Med. 1991;325:388-92
3. Am Rev Respir Dis. 1992;146:547-54
4. N Engl J Med. 1997;337:1659-65
5. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:688-95
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002
8. BMJ. 2000;320:1368-73
9. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1392-7
10. Nature. 1969;221:1251
11. Br Med J. 1975;4:345
12. Br Med J. 1975;4:458
13. Clin Chest Med. 1995;16:715-33
14. Med Clin North Am. 1996;80:719-48
15. Ann Intern Med. 2004;140:802-13
16. Drug Saf. 1992;7:54-70
17. Eur Respir J. 1994;7:1602-9
18. J Allergy Clin Immunol. 1985;76:628-36
19. Lancet. 1990;336:1391-6
20. Am Rev Respir Dis. 1993;148:707-12
21. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:S146-53
22. U.S. Food and Drug Administration. Study of asthma-drug halted. FDA Talk Paper. 2003:T03-06
23. Chest. 2006;129:15-26

24. U.S. Food and Drug Administration Advisory Committee. Serevent, Advair, Foradil withdrawals to be considered by Advisory Committee. 2005. Accessed at http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Pulmonary-Allergy%20Drugs/071305_betasafety/071305_BroncoP.htm
25. U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Pulmonary and Allergy Drugs Advisory Committee. Transcript of 13 July 2005 meeting. Accessed at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4148T1.pdf
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Serevent, Advair, Foradil. 2005. Accessed at http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm
27. Jeffrey Glassroth: The Role of Long-Acting ß-Agonists in the Management of Asthma: Analysis, Meta-Analysis, and More Analysis. Ann. Int. Med. 2006; 144 Issue 12
28. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:75-80
29. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:10483-8
30. J Clin Epidemiol 1991 44:1271
31. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med. 2006; .
32. Accessed at http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1896
33. Br Med J 2005 ; 330:117