Associazione di salmeterolo a corticosteroidi inalatori nell’asma severo

Data 22 marzo 2009
Categoria pneumologia

La terapia combinata di salmeterolo e corticosteroidi inalatori riduce il rischio di grave esacerbazione dell’asma, ma non sembra alterare il rischio di ospedalizzazione.

Le linee guida internazionali raccomandano che i pazienti affetti da asma persistente ricevano un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori, preferibilmente corticosteroidi per via inalatoria. Per soggetti con asma non controllato, le linee guida suggeriscono l’aggiunta di beta agonisti a lunga durata d’azione alla terapia standard (O’Byrne et al. www.ginasthma.org; U.S. Deparment of Health and Human Services. NIH publication no. 07-4051).
Recentemente, i risultati dello studio osservazionale randomizzato SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), su più di 26.000 pazienti, hanno evidenziato un aumento del rischio di gravi eventi avversi correlati all’asma in pazienti trattati con beta-agonisti a lunga durata d’azione (Nelson HS et al. Chest 2006; 129: 15-26). In particolare, nello studio è stato rilevato un piccolo ma statisticamente significativo incremento del numero di gravi eventi asma-correlati, inclusi decessi, nei trattati con salmeterolo rispetto al placebo in aggiunta alla terapia standard. D’altra parte, un ampio studio caso-controllo (Anderson HR et al. BMJ 2005; 330: 117) relativo a 532 casi di morte correlata all’asma ha escluso un aumento del rischio di decessi con i beta-agonisti a lunga durata d’azione in confronto ad altre terapie farmacologiche. I risultati di svariate metanalisi sull’argomento mostrano evidenze piuttosto controverse.
Al fine di meglio definire il profilo di sicurezza dell’associazione tra beta-agonisti a lunga durata d’azione e corticosteroidi per via inalatoria, è stata condotta una metanalisi su trial clinici della GlaxoSmithKline, pubblicati e non, che hanno confrontato la terapia combinata con i corticosteroidi inalatori in monoterapia. L’obiettivo è stato quello di valutare le differenze tra le incidenze di eventi gravi correlati all’asma tra i due gruppi di trattamento.

Nella revisione sono stati inclusi tutti i trial clinici inseriti in data antecedente al settembre 2007 nel Registro dei Trial Clinici della GlaxoSmithKline per le seguenti molecole: fluticasone propionato/salmeterolo, salmeterolo xinofoato e fluticasone proprionato. Nella metanalisi sono stati selezionati studi che comparavano l’uso combinato di corticosteroidi inalatori e salmeterolo (fluticasone propionato/salmeterolo mediante unico dispositivo o somministrazione consecutiva di salmeterolo e corticosteroidi) con corticosteroidi inalatori impiegati singolarmente in pazienti asmatici. Inoltre, è stata condotta una ricerca elettronica degli studi pubblicati all’interno di svariate banche dati quali MEDLINE, EMBASE, CINAHL e database Cochrane delle revisioni sistematiche (dal 1982 al settembre 2007) senza restrizioni della lingua. Tre revisori hanno selezionato dal registro della GlaxoSmithKline gli studi randomizzati in doppio cieco, a disegno parallelo, a lungo termine (range 1-52 settimane) che includessero il salmeterolo alla dose consigliata di 50 mg/2 volte/die.
Sono stati esclusi gli studi in aperto, non controllati, a singolo dosaggio e gli studi cross-over. Tre medici hanno revisionato indipendentemente e valutato in cieco le casistiche di eventi avversi gravi riportate negli RCT eseguiti dalla GlaxoSmithKline.

La metanalisi ha incluso complessivamente 66 RCT riferiti ad un totale di 20.966 pazienti affetti da asma persistente. In questi trial, 10.440 pazienti erano stati trattati con la terapia combinata e 10.566 esclusivamente con corticosteroidi. La durata media degli studi è risultata pari a 12 settimane. L’età media dei pazienti era di 38 anni; il 44% di questi erano maschi e l’82% di razza bianca. La maggior parte dei soggetti era affetto da asma moderata o persistente.
L’end point primario della maggior parte dei trial era costituito dalla misura della funzionalità polmonare (FEV1 o il picco del flusso espiratorio). Soltanto in pochi studi, la misura di esito primaria era costituita dal controllo asmatico, in termini di esacerbazioni o sintomi asmatici.

La differenza di rischio di ospedalizzazione per eventi correlati all’asma tra i pazienti in terapia con salmeterolo+corticosteroidi (35 eventi) e quelli trattati solo con corticosteroidi (34 eventi) è risultata pari a 0.0002 (95% CI da -0.0019 a 0.00231; p=0.84). In 40 dei 66 RCT non si sono verificate ospedalizzazioni per tali eventi. Tra i partecipanti con terapia combinata, è stato registrato un caso di intubazione ed uno di morte per eventi asmatici, mentre tali eventi non sono stati individuati nel gruppo di confronto. Un sottogruppo di 24 RCT per un totale di 7549 partecipanti ha evidenziato un rischio minore di esacerbazione dell’asma per i pazienti trattati con salmeterolo+corticosteroidi inalatori rispetto ai trattati solo con corticosteroidi (differenza di rischio – 0.0025; 95% CI da -0.036 a -0.014; p<0.001).

Alcuni elementi devono essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati della metanalisi: gli studi inclusi nella revisione hanno coinvolto pazienti selezionati con accurati follow-up, la maggior parte dei trial aveva una durata inferiore alle 12 settimane e ed infine il numero ridotto di eventi fatali o di intubazioni limitava l’abilità di misurare il rischio per questi eventi.

In conclusione, la metanalisi mostra che la terapia combinata di salmeterolo e corticosteroidi inalatori riduce il rischio di grave esacerbazione dell’asma, ma non sembra alterare il rischio di ospedalizzazione per eventi correlati all’asma e potrebbe non modificare il rischio connesso di morte o di intubazione rispetto alla terapia con i soli corticosteroidi inalatori.

Commento

L'editoriale di accompagnamento alla metanalisi, pur sottolineando la corretta esecuzione dell'analisi dal punto di vista metodologico, ne mette in luce alcuni limiti.
La fonte dei dati, principalmente trial randomizzati di efficacia, limita l'abilità della metanalisi di individuare eventuali problemi di sicurezza legati ai beta-agonisti a lunga durata d'azione. Ad eccezione dello studio SMART, ampio trial clinico prospettico con potere adeguato alla misurazione di eventi avversi gravi non comuni, la maggior parte degli studi di dimensioni minori sono stati infatti disegnati con l'intento di definire esclusivamente parametri di efficacia nell'ambito altamente controllato degli RCT. Le frequenze di eventi avversi rilevate nello studio SMART risultano più elevate di quelle osservate nella metanalisi, mettendo in evidenza una differenza dei campioni in studio ed un differente livello di attenzione nella misura degli eventi. Gli autori della metanalisi non affrontano l'evidenza emersa dallo SMART dell'apparente elevata mortalità osservata negli afro-americani. Infine, gli autori non risolvono la controversia circa la sicurezza dei beta agonisti a lunga durata d'azione nella reale pratica clinica.

A fronte di queste argomentazioni, i medici dovrebbero utilizzare la terapia combinata esclusivamente per le indicazioni riportate nelle linee guida nazionali. In particolare, i beta-agonisti a lunga durata d'azione con o senza corticosteroidi non dovrebbero essere impiegati come terapia di prima linea e soprattutto non nei pazienti con asma lieve. I medici dovrebbero considerare terapie alternative nei pazienti ad alto rischio di gravi esacerbazioni dell'asma.
Infine, considerato il basso indice terapeutico di questa classe di farmaci, i prescrittori dovrebbero essere consapevoli della loro potenziale pericolosità ed usarli con particolare cautela.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimentibibliografici

Bateman E et al.. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. Ann Intern Med 2008; 149: 33-42.
Weiss KB. Drug safety and salmeterol: the controversy continues. Ann Intern Med 2008; 149: 56-7.

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