Anticolinergici per via inalatoria e rischio di eventi avversi cardiovascolari

Data 18 giugno 2009
Categoria pneumologia

L'uso di anticolinergici per via inalatoria per più di 30 giorni da parte di pazienti con BPCO aumenta in misura significativa il rischio di morte cardiovascolare.

Sempre maggiori evidenze hanno messo in luce una possibile associazione tra l'uso di anticolinergici per via inalatoria, ipratropio bromuro e tiotropio bromuro, e un aumento nell'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO). Queste evidenze hanno suscitato l'interesse sia della BPCO Global Initiative for Lung Disease, che nelle sue Linee Guida nelle quali è stato evidenziato l'inatteso piccolo aumento di eventi avversi cardiovascolari associato all'uso di ipratropio bromuro per via inalatoria (http://www.goldcopd.org), sia della FDA che, nell'ambito di una comunicazione preliminare del 18 marzo 2008 ha riportato i risultati di un'analisi di 29 trial (n=13500) dalla quale è emerso un possibile aumento del rischio di stroke associato all'uso di tiotropio bromuro per via inalatoria(http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tiotropium.htm).

L'obiettivo di questa metanalisi era quello di accertare i rischi cardiovascolari correlati all'uso a lungo termine di anticolinergici per via inalatoria, rispetto alla terapie di controllo, in pazienti con BPCO.
Il 19 marzo 2008 è stata condotta una ricerca, senza alcuna restrizione temporale, nelle banche dati MEDLINE, Cochrane Database of systematic reviews, nei siti delle autorità regolatorie USA ed europee, nella banca dati clinical trial.gov e nei registri dei trial delle aziende produttrici.
I trial inclusi dovevano:

1) essere randomizzati e controllati, su ipratropio bromuro o tiotropio bromuro per via inalatoria, con un follow-up =30 giorni;

2) aver arruolato pazienti con diagnosi di BPCO di qualsiasi gravità;

3) essere contro placebo oppure contro controllo attivo (es. agonisti ß-adrenergici per via inalatoria oppure combinazioni per via inalatoria di steroidi/agonisti ß-adrenergici);

4) riportare i dati sull'incidenza di eventi avversi cardiovascolari seri, compresi l'infarto del miocardio, lo stroke o la morte cardiovascolare.

L'outcome primario era di tipo composito e comprendeva infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale (compreso il transient ischemic attack) e morte cardiovascolare (compresa la morte improvvisa). L'outcome secondario era la mortalità per qualsiasi causa.

Delle 703 citazioni potenzialmente rilevanti sono stati selezionati 17 trial, tutti in doppio cieco di cui 12 per il tiotropio e 5 per l'ipratropio (14783 pazienti in totale dei quali 7472 hanno ricevuto anticolinergici per via inalatoria e 7311 terapia di controllo). Nove trial hanno valutato anticolinergici contro placebo, 8 contro comparatori attivi, compresi salmeterolo per via inalatoria, la combinazione salmeterolo/fluticasone per via inalatoria, albuterolo. Cinque trial erano a lungo termine (da 48 settimane a 5 anni) e 12 a breve termine (da 6 a 26 settimane). Per 18 trial il FEV1 medio programmato è stato =50%, in uno 75%.

La metanalisi ha mostrato che l'uso degli anticolinergici per via inalatoria ha aumentato in misura significativa il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke (1,8% vs 1,2% per il controllo; RR 1,58 ; p<0,001) senza evidenza di eterogeneità tra i trial. Dall'analisi è emerso che gli anticolinergici per via inalatoria hanno aumentato in misura significativa il rischio di morte cardiovascolare (0,9% vs 0,5% per il controllo; RR 1,80 ; p = 0,008) e quello di infarto del miocardio (1,2% vs 0,8% per il controllo; RR 1,53 ; p = 0,03), ma non quello di stroke (0,5% vs 0,4% per il controllo; RR 1,46 ; p = 0,20).

Pur in presenza di una ridotta eterogeneità statistica tra i trial (I2 = 2%), l'analisi ha mostrato che l'uso degli anticolinergici non ha aumentato in misura significativa il rischio di mortalità per qualsiasi causa (2,0% vs 1,6% per il controllo; RR 1,26 ; p = 0,06).

L'analisi dei 5 trial (n=7267) a lungo termine (>6 mesi) ha mostrato che gli anticolinergici per via inalatoria hanno aumentato in misura significativa il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke (2,9% vs 1,8% per il controllo; RR 1,73 ; p<0,001). Risultati coerenti sono stati rilevati anche quando sono stati analizzati separatamente i dati relativi al tiotropio vs terapia di controllo (RR 2,12 ; p=0,008) e all'ipratropio vs terapia di controllo (RR 1,57 ; p = 0,02) in trial a lungo termine.

L'analisi dei 12 trial (n=7516) a breve termine (<26 settimane) ha mostrato che, sebbene in misura non significativa, gli anticolinergici per via inalatoria hanno aumentato il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke (0,5% vs 0,6% per il controllo; RR 1,16 ; p=0,60).

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 12/11/2026 alle ore 8:47 | Pagina 1 di 2

I risultati della metanalisi mostrano che l'uso di anticolinergici per via inalatoria per più di 30 giorni da parte di pazienti con BPCO aumenta in misura significativa il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke. I medici dovrebbero monitorare costantemente i pazienti con BPCO che stanno assumendo anticolinergici da lungo tempo per l'eventuale comparsa di eventi cardiovascolari. Sia i medici sia i pazienti dovrebbero attentamente valutare i potenziali rischi cardiovascolari associati alla terapia a lungo termine con anticolinergici per via inalatoria e decidere se tali rischi siano accettabili in relazione ai benefici sintomatici.

Commento

I limiti della metanalisi risiedono principalmente nella qualità dei dati riportati nei trial. Molti erano di dimensioni limitate, di breve durata e riportavano un basso numero di eventi cardiovascolari. Nessuno tra i trial considerati era stato disegnato per monitorare il rischio cardiovascolare, quindi gli outcome cardiovascolari potrebbero essere stati riportati in modo incompleto. La mancanza di dati utili non ha permesso di effettuare analisi di adeguata potenza statistica delle relazioni tempo-evento e dose-risposta, così come non è stato possibile effettuare analisi stratificate in base al FEV1, al consumo di sigarette, all'ipertensione, al diabete, all'ipercolesterolemia e all'uso concomitante di farmaci cardioprotettivi (statine, ACE inibitori).

I meccanismi attraverso i quali gli anticolinergici per via inalatoria aumentano il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con BPCO rimangono incerti. Il Lung Health Study ha mostrato un aumento nell'incidenza di tachicardia sopraventricolare associato all'uso di ipratropio, consistente con la sua azione vagolitica (Anthonisen et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333-39). In un trial contro placebo della durata di un anno è stato rilevato che il tiotropio per via inalatoria aumenta in misura significativa i livelli di IL-8 nel setto (Powrie et al. Eur Resp J 2007; 30: 472-78). È stato inoltre proposto che l'IL-8 sierica potrebbe aumentare il rischio di eventi cardiovascolari destabilizzando le placche aterosclerotiche già esistenti (Boekholdt et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1503-08). Rimane tuttavia da stabilire se le citochine proinfiammatorie possano giocare un ruolo nel mediare gli effetti cardiovascolari della BPCO (Circulation 2003; 107: 1514-19) e contribuire all'aumento del rischio associato all'uso di anticolinergici per via inalatoria.

Dottor Gianluca Miglio

Riferimento bibliografico

Singh S et al. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300:1439-50.

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