Sottostimata l’incidenza di tosse da ACE-inibitori

Data 12 giugno 2011
Categoria cardiovascolare

Secondo uno studio l'incidenza della tosse da ACE-inibitori sarebbe poco segnalata.

Gli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE-inibitori) sono ampiamente prescritti nel mondo intero: attualmente circa 30 milioni di pazienti assumono questi farmaci. Gli ACE-inibitori migliorano la mortalità e la morbilità in pazienti con scompenso cardiaco e sono ben tollerati da un’alta percentuale di pazienti. Tuttavia, la tosse secca è un evento avverso di tutti gli ACE-inibitori, talvolta talmente grave da richiedere la sospensione del farmaco.
Questo studio ha voluto paragonare il tasso di tosse riportato in letteratura con i tassi riportati nel foglietto illustrativo (Physicians’ Desk Reference o PDR).
Gli autori hanno cercato su PUBMED/EMBASE/CENTRAL gli articoli pubblicati dal 1990 ad oggi circa trials randomizzati (RCTs) di ACE-inibitori con un campione di almeno 100 pazienti nel braccio ACE-inibitori e con follow-up di almeno 3 mesi, che riportassero l’incidenza o il tasso di sospensione dovuto alla tosse. Sono state estratte le caratteristiche basali, la coorte arruolata, i parametri usati per valutare la tosse, l'incidenza e i tassi di sospensione per tosse.

Risultati

Centoventicinque studi che soddisfacevano i criteri di inclusione avevano arruolato complessivamente 198.130 pazienti. 111,798 (56%) randomizzati ad ACE inibitori e 86,437 (44%) ad altro trattamento (compreso il placebo). Dei 159 bracci di paragone, soltanto 27 avevano arruolato pazienti (17%) con scompenso cardiaco, mentre la maggioranza dei pazienti arruolati (132 bracci; 83%) non avevano scompenso cardiaco, ma ipertensione. Dei 125 trials, soltanto 13 erano ad alto rischio di bias, mentre il resto aveva un rischio basso-intermedio di bias. Non vi erano evidenti bias di pubblicazione in nessuno dei trials analizzati.

L’incidenza complessiva della tosse per l’enalapril era 11.48% (95% intervallo di confidenza , da 9.54% a 13.41%), che era nove volte maggiore rispetto al tasso riportato nel foglietto illustrativo/PDR (1.3%).
La incidenza di tosse era aumentata progressivamente negli ultimi 2 decenni con i dati accumulati, ma era stata riportata ogni volta in maniera molto inferiore nel PDR rispetto ai trials clinici. I risultati erano simili per la maggior parte degli altri ACE-inibitori. Il tasso complessivo di abbandono dovuto alla tosse per l’enalapril era 3.08% (95% IC, da 2.23% a 3.93%). Lo stesso accadeva per gli altri ACE-inibitori.
Nel testa a testa con calcio-antagonisti, diuretici, ARBs, placebo e beta-bloccanti, i tassi di tosse erano significativamente inferiori, come da tabella

Ca-antagonisti Incidenza della tosse 2.72 (da 1.15 a 4.29)	Tasso di sospensione per tosse 1.08% (da 0.09 a 2.06)
Diuretici Incidenza della tosse 3.25% (da 1.93 a 4.57)	Tasso di sospensione per tosse 0.35% (da 0.06 a 1.04)
ARBs Incidenza della tosse 3.50% (da 2.35 a 4.65)	Tasso di sospensione per tosse 0.35% (da 0.18 a 0.52)
Placebo Incidenza della tosse 5.33% (da 2.79 a 7.87)	Tasso di sospensione per tosse 0.64% (da 0.40 a 0.88)
Beta-bloccanti Incidenza della tosse 5.86% (da 1.82 a 9.90)	Tasso di sospensione per tosse 0%
ACE-inibitori Incidenza della tosse 10.60% (da 9.14 a 12.07)	Tasso di sospensione per tosse 2.54% (da 2.10 a 2.99)

Conclusioni

La incidenza di tosse associata ad ACE-inibitori e il tasso di sospensione (il metro più obiettivo) sono significativamente maggiori nella letteratura rispetto a quanto riportato nel foglietto illustrativo/PDR ed entrambi sono, probabilmente, ancora maggiori nel mondo reale quando paragonati ai dati ricavati dai RCTs.
Esiste un gap tra i dati disponibili in letteratura e quelli presentati ai consumatori (medici prescrittori e pazienti).
Gli autori analizzano i vari motivi di questo gap, sottolineando la sottosegnalazione dell'evento avverso "tosse", il mancato adeguamento dei tassi di incidenza nel foglietto illustrativo (soprattutto per i "vecchi ACE"), ed auspicando che, invece, si operi sistematicamente una valutazione dei tassi di incidenza degli eventi avversi dei farmaci (tosse ed angioedema da ACE, edema periferico da Ca-antagonisti, miopatia da statine, ad es.) e sulla base di questa si operi un costante aggiornamento del foglietto illustrativo.

Limitazioni ammesse dagli autori

Mancano aggiustamenti delle analisi per dosaggio di farmaco, concomitante uso di altri farmaci, condizione di fumatore/non fumatore, o presenza di altre condizioni polmonari o cardiache che possano aver contribuito alla tosse. Sono possibili, nei paragoni, limitazioni relative alla eterogeneità dei pazienti nei vari studi, le taglie di campioni, la durata dei follow-up, ed il metro usato per misurare la tosse.

Fonte:

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference
Sripal Bangalore, MD, MHA,a Sunil Kumar, MD,b Franz H. Messerli, MDb
The American Journal of Medicine, 2010, 123, 969-1070.

Commento di Patrizia Iaccarino

Per quanto riguarda la sottosegnalazione dell'evento avverso "tosse", c'è da dire che in Italia è richiesta la segnalazione di tutti gli eventi avversi (gravi o non gravi) dei farmaci di nuova commercializzazione, di cui viene regolarmente fornito un elenco dall'AIFA, ed esclusivamente quella di eventi avversi gravi relativi ai farmaci di più vecchia commercializzazione. Non viene, pertanto, richiesta la segnalazione della tosse da ACE. Pertanto, per valutazioni del genere (incidenza di eventi avversi), non è possibile utilizzare la segnalazione, ma andrebbero valutate altre possibili modalità. Ricerche sui data base della Medicina Generale, ad esempio, potrebbero rappresentare una di queste modalità.