

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Marzo 2007

numero 3

OCCHIO ALL'EVIDENZA

I broncodilatatori long-acting aumentano le riacutizzazioni gravi e le morti dovute ad asma?

Daniele Radzik

U.O di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

ANALISI CRITICA DELLA PIÙ RECENTE REVISIONE SISTEMATICA SULL'ARGOMENTO

Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths

Salpeter SR, Buckley NS, Orniston TM et al. Ann Intern Med 2006;144:904-2.

I RISULTATI DI QUESTA REVISIONE SISTEMATICA SONO VALIDI?

La Revisione Sistemática è indirizzata verso un problema clinico chiaro e ben definito?

Si. Essa affronta un argomento molto importante e dibattuto: la sicurezza dei broncodilatatori long-acting (LABA), farmaci consigliati per tutte le forme di asma persistente, sia del bambino che dell'adulto, come terapia aggiuntiva, quando gli steroidi inalatori da soli non si siano dimostrati adeguatamente efficaci. Numerosi studi hanno dimostrato che i LABA migliorano i sintomi, ma esiste il dubbio che il loro uso continuativo possa addirittura portare ad un peggioramento del controllo della malattia, sia attraverso l'induzione di una tolleranza verso l'effetto broncodilatatore, sia attraverso il mascheramento dell'inflammation bronchiale sottostante. L'allarme è sorto dopo alcune segnalazioni giunte alla Food and Drug Administration (FDA) americana di possibili morti per asma apparentemente legate all'utilizzo di un beta-agonista a lunga durata d'azione, il salmeterolo. Per definire meglio la reale situazione, dal 1996 al 2003 è stato realizzato dalla Glaxo, in collaborazione con la FDA, lo studio SMART (*Salmeterol multi-Center Asthma Research Trial*), che ha seguito più di 26000 partecipanti che utilizzavano i LABA per almeno 6 mesi. Questo mega-trial ha documentato l'esistenza di un rischio di morte quattro volte maggiore con l'uso di questo farmaco. Dopo queste conclusioni la FDA americana ha prontamente convocato un comitato di esperti nel luglio 2005, per verificare se esistevano le condizioni per il ritiro dei beta agonisti long-acting dal mercato. Esaminate tutte le

evidenze e i dati di sorveglianza post-marketing il comitato di esperti ha concluso che, pur mantenendo il salmeterolo un rapporto beneficio-rischio favorevole, doveva essere chiaramente pubblicizzato sui foglietti illustrativi di vendita il possibile rischio legato al suo uso. Pertanto è opportuno somministrare questa classe di farmaci solo nei casi di asma, che non possono venir controllati con altre terapie. D'altra parte si deve tener considerare anche che gli episodi di morte per asma accadono piuttosto raramente persino nei trial con grande numerosità campionaria: ad esempio lo SMART ha trovato due morti legate al salmeterolo per asma su 1000 pazienti/anno. Perciò per valutare con precisione la reale incidenza di questi eventi sfavorevoli è necessario riunire insieme i risultati di svariati grandi studi. Proprio questo è stato fatto dalla RS che abbiamo preso in considerazione: il suo obiettivo è stato quello di studiare l'influenza dei broncodilatatori long-acting sulle riacutizzazioni gravi di asma che richiedono il ricovero in ospedale, su quelle che richiedono l'intubazione e la ventilazione e sulle morti per asma correlate con il loro uso.

Per ottenere delle risposte esaurienti la popolazione esaminata era rappresentata sia da bambini che da adulti, che assumevano LABA per un periodo di tempo prolungato.

La Revisione Sistemática ha incluso il tipo di studi adatto?

Sì, sono stati considerati solo gli Studi Clinici Randomizzati (SCR) nei quali i LABA venivano utilizzati per almeno 3 mesi e in cui venivano confrontati con un placebo. L'assegnazione "casuale" del trattamento rappresenta infatti la metodica migliore per giudicare l'efficacia di un intervento.

La Revisione Sistemática ha ricercato ed incluso tutti gli studi rilevanti?

Probabilmente no. È vero che, gli studi eleggibili sono stati ricercati utilizzando: i principali database bibliografici, come *Medline*, *EMBASE/Excerpta Medica*, *CINAHL*, la *Cochrane Library* (tutti dal 1966 al dicembre 2005); le voci bibliografiche degli studi identificati, il sito web della *Food and Drug Administration* americana. E non è stata fatta alcuna limitazione di lingua. Tuttavia non sembra siano stati ricercati gli studi non pubblicati; almeno gli autori non lo precisano: non averlo fatto rappresenterebbe un limite alle conclusioni di questa RS, perché in questo modo vengono ignorate le conclusioni degli studi con risultati negativi ed introdotte distorsioni (bias). Sappiamo invece che sono state invece richieste, quando erano necessarie, ulteriori informazioni agli investigatori degli studi primari.

La Revisione Sistemática ha valutato la validità intrinseca dei singoli studi inclusi?

Sì, due revisori hanno valutato la qualità metodologica dei singoli studi verificando se: 1) il trial era randomizzato e la lista di assegnazione era stata mantenuta occulta; 2) gli investigatori e i pazienti erano all'oscuro del tipo di trattamento

assegnato; 3) c'era una descrizione delle perdite al follow-up e l'analisi è stata condotta secondo il principio "Intention To Treat" (ITT). È stato assegnato uno *score* da 3 a 1, per ciascun item, a seconda rispettivamente che questi criteri venissero tutti soddisfatti, lo fossero solo parzialmente o non lo fossero (punteggio minimo totale 3, massimo 9). Tutti i trial hanno ricevuto uno score molto alto variabile da 8 a 9, dimostrando di essere di ottima qualità metodologica. Ogni differenza di opinione fra i due revisori è stata risolta con la discussione, anche se gli Autori non precisano quale sia stata la percentuale dell'accordo raggiunto, al di là di quello legata al caso (valore della k).

Se i risultati degli studi sono stati combinati, è stato ragionevole farlo?

Sì, non è stato riscontrato che una minima eterogeneità fra gli studi presi in considerazione.

QUALI SONO I RISULTATI DELLA REVISIONE SISTEMATICA?

Quali sono i risultati complessivi che si ricavano dalla Revisione Sistemática?

Eventi	Numero studi	LABA	Placebo	IRR (IC 95%)	NNH (IC)
Ricoveri in ospedale per riacutizzazioni di asma	12 (5091)	1.5%	0.6%	158% (da 59 a 322)	107 (da 53 a 282)
Riacutizzazioni che hanno richiesto intubazione	7 (29981)	0.31%	0.17%	80% (da 10 a 189)	730 (da 308 a 5827)
Morti dovute ad asma	1 (26353)	0.08%	0.02%	250% (da 30 a 828)	1759 (da 531 a 14650)

Abbreviazioni: IRR = Incremento Relativo del Rischio, NNH = *Number Needed To Harm*, calcolati dai dati dell'articolo usando il programma *Cochrane Review Manager* 4.2.1 e utilizzando il modello a effetti fissi.

Quanto precisi sono questi risultati?

Gli Intervalli di Confidenza al 95% dei risultati ottenuti sono piuttosto ampi. Per giudicare l'entità del rischio legato all'uso dei LABA è importante osservare soprattutto il loro limite inferiore; per le morti dovute ad asma esso appare rilevante: potrebbe essere sufficiente, nella peggiore delle ipotesi, trattare solo 531 pazienti con LABA perché si verifichi un evento aggiuntivo negativo di questo tipo.

I RISULTATI MI AIUTERANNO NELLA CURA DEI MIEI ASSISTITI?

Le conclusioni di questa Revisione Sistemática possono essere applicate ai miei assistiti?

Sì, anche se il campione di popolazione preso in esame dalla RS è un poco differente dai pazienti che siamo soliti osservare in ambulatorio per quanto riguarda le modalità dell'intervento: infatti, non tutti i soggetti affetti da asma e inclusi negli studi pediatrici assumevano contemporaneamente i LABA in associazione con gli steroidi inalatori, come è abitudine osservare fra i nostri bambini: in 3 studi su 5 solo il 47-57% dei partecipanti utilizzava CSI + LABA, in 2 su 5 $\geq 75\%$. Nella percentuale restante i LABA erano somministrati in monoterapia.

19 SCR (33826 pazienti, età media 37-38 anni, 51% maschi, 15% afro-americani) rispettavano i criteri previsti e sono stati inclusi in questa RS, che ha dimostrato, nella meta-analisi, come un numero significativamente maggiore di soggetti nel gruppo LABA, rispetto al placebo, venivano ospedalizzati per una riacutizzazione d'asma e andavano incontro a riacutizzazioni che necessitavano d'intubazione o a morte dovuta ad asma (Tabella 1). I LABA utilizzati in questi studi sono stati il salmeterolo, il formoterolo e l'eformoterolo. 5 Studi avevano arruolato pazienti esclusivamente pediatrici (età <12 anni). In 1 studio (lo SMART) hanno partecipato oltre 26.000 persone. Tutti i trial sono stati sponsorizzati dalle ditte produttrici di questa classe di medicinali e nel loro protocollo prevedevano l'utilizzo, al bisogno, dei beta due agonisti a breve durata d'azione (SABA). L'analisi dei sottogruppi ha permesso di verificare che l'aumento dei ricoveri in ospedale avveniva sia nei bambini (< 12 anni) (OR = 3.9, IC 95% da 1.7 a 8.8), che negli adulti (OR = 2.0, IC 95% da 1.0 a 3.9), sia con il salmeterolo (OR 3.2, IC 95% da 1.1 a 2.7) che con il formoterolo (OR 3.2, IC 95% da 1.7 a 6.0). È da sottolineare inoltre che anche esaminando solo gli SCR in cui $\geq 75\%$ dei partecipanti utilizzavano gli steroidi inalatori (in media 90%) rimaneva confermato l'aumento dei ricoveri dovuto ai LABA (OR 2.1, IC 95% da 1.3 a 3.0).

Sono state prese in considerazione e sono state valutate tutte le conseguenze clinicamente importanti?

Sì, tutti gli eventi avversi maggiori legati all'utilizzo di questi farmaci sono stati esaminati.

Qual è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio?

Questa RS ha valutato i rischi del trattamento con i LABA, ma per decidere sull'opportunità del loro utilizzo devono essere considerati anche i possibili benefici: è stato dimostrato che il salmeterolo è in grado di migliorare la funzionalità polmonare ($FEV1 \geq 15\%$) dei pazienti asmatici già entro la prima ora dalla sua somministrazione e che tale bronco dilatazione si mantiene fino a 12 ore nella maggior parte dei pazienti^{1,2}; tale farmaco riduce i sintomi e i risvegli notturni dovuti all'asma³⁻⁵, la necessità di usare i beta agonisti a breve durata d'azione e migliora la Qualità della Vita⁶. È anche necessario tener presente che gli studi inclusi in questa RS generalmente ammettevano nel loro protocollo l'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno in entrambi i gruppi, così che in effetti si trattava di un confronto fra beta-agonisti usati regolarmente vs "as needed". Questa caratteristica può rappresentare un fattore confondente, perché è stata utilizzata una definizione di riacutizzazione che includeva sia sintomi clinici che una diminuzione del picco di flusso al di sotto di un valore specificato; poiché la somministrazione regolare di beta due agonista a breve durata d'azione induce dei picchi di flusso che con il tempo scendono sotto i livelli basali⁷, i pazienti che in questi trial appartenevano al gruppo placebo e che assumevano beta agonisti a breve durata in modo intermittente, potevano in effetti andare incontro a una

diminuizione asintomatica del picco di flusso interpretata come riacutizzazione. Questo potrebbe spiegare perché sarebbe stata documentata in molti studi^{3,5} una riduzione delle riacutizzazioni con i LABA utilizzando, così come è avvenuto, una simile definizione, anche se in realtà il farmaco determinava un aumento delle riacutizzazioni cliniche associate con i ricoveri, l'intubazione o la morte.

DISCUSSIONE

I risultati combinati degli studi inclusi in questa meta-analisi hanno dimostrato come i beta agonisti a lunga durata d'azione (LABA) aumentano, in confronto al placebo, di 2 volte il rischio di avere un episodio grave d'asma che richiede l'intubazione e di quasi 4 volte quello di morire a causa dell'asma stessa. Risultati simili sono stati raggiunti sia dallo studio che ha arruolato la maggior numerosità di pazienti (SMART, n= 26000), sia dai trial con minor numerosità campionaria, rendendo così più "robuste" le conclusioni finali raggiunte. Gli Autori di questa RS⁷ propongono la seguente spiegazione patogenetica che spiegherebbe questo comportamento: i LABA potrebbero peggiorare il controllo dell'asma attraverso un meccanismo di feedback negativo del sistema beta-adrenergico, che non è altro che una risposta adattiva alla stimolazione dei suoi recettori⁸. La stimolazione determina un'internalizzazione dei recettori, conosciuta come desensibilizzazione, seguita da una diminuizione della densità dei recettori e dell'espressione genica dei recettori stessi, nota come downregulation⁸. L'uso regolare dei beta agonisti ha dimostrato di aumentare l'iperreattività bronchiale nonostante il mantenimento di un certo grado di bronco dilatazione⁹⁻¹¹. Questi effetti, insieme alla riduzione nella risposta ai beta agonisti usati al bisogno, potrebbero peggiorare il controllo dell'asma, senza che si manifesti alcun sintomo d'allarme^{12,13}. Particolarmente preoccupante appare in questa RS⁷ la conclusione che l'uso concomitante degli steroidi inalatori non proteggerebbe dai questi rischi: infatti la meta-analisi dei trial con $\geq 75\%$ dei partecipanti che ricevevano CSI + LABA, ha confermato come la frequenza di ospedalizzazione nel gruppo di pazienti in terapia con questi due farmaci risultava ancora raddoppiata (OR 2.1, IC 95% da 1.3 a 3.4). Ma poiché lo SMART non ha fornito dati sui ricoveri in ospedale legati all'asma, lo studio con la maggiore numerosità campionaria è stato escluso da questa analisi di sottogruppo. La meta-analisi di Salpeter, et al.⁷ non permette neppure di avere informazioni sull'eventuale rischio correlato con fattori genetici o raziali (come è stato suggerito dall'analisi post hoc), con l'uso di farmaci concomitanti o con la gravità della malattia stessa.

In conclusione l'insegnamento che possiamo ricavare da questa RS⁷ è quella che sicuramente i LABA non devono essere utilizzati in monoterapia nei pazienti con asma.

Bibliografia

- D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994;27:1412-16.
- Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-25.
- Kemp JP, De Graff AC, Pearlman DS. A 1-year study of salmeterol powder on pulmonary function and hyperresponsiveness to methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6):1189-97.
- Lockey RF, DuBuske LM, Friedman B. Effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. *Chest* 1999;115(3):666-673.
- Rosenthal RR, Busse W, Kemp JP. Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway responsiveness. *Chest* 1999;116:595-602.
- Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol (albuterol). *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:66-70.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
- D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, Morris RJ, Ratner P, Rennard SI. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994; 271:1412-6.
- Johnson M. The beta-adrenoreceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:S146-53.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-13.
- Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1887-92.
- Van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J* 2002;19:240-5.
- Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van den Elshout FJ, van Weel C, van Schayck CP. Inhaled corticosteroids, combined with long-acting beta2 agonists, improve the perception of bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:764-9.
- Mcivor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:924-30.