

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Maggio 2009

numero 5

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Il salmeterolo, quando associato agli steroidi inalatori, non aumenta il rischio di ricovero, di intubazione o di morte dovuto ad asma

Daniele Radzik

Pediatria di famiglia Asolo (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@alice.it

Titolo originale: *Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events.*

Autori: Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S.

Rivista: *Ann Intern Med* 2008; 149:33-42.

Tipo di studio: Revisione Sistemática.

DOMANDA

Il salmeterolo assunto insieme ai cortisonici inalatori (CSI) aumenta il rischio di eventi avversi gravi (ospedalizzazione, intubazione, riacutizzazioni) dovuti ad asma, rispetto all'utilizzo dei CSI in monoterapia, nei pazienti (adulti e bambini) con asma persistente moderato-grave?

METODI

Fonte dei dati: Il Registro dei Trial clinici della GlaxoSmithKline fino al settembre 2007, MedLine, Embase, Cinahl e il Registro Centrale Cochrane degli Studi Controllati dal 1982 al settembre 2007.

Selezione degli studi e valutazione: Studi Clinici Randomizzati (SCR) in doppio cieco con disegno parallelo che, confrontavano l'effetto degli steroidi inalatori (fluticasone, beclometasone, triamcinolone, budesonide) + salmeterolo (somministrati in un unico device o separatamente) con gli steroidi inalatori da soli, in pazienti con asma bronchiale, per una durata variabile da 1-52 settimane. I trial dovevano utilizzare il dosaggio giornaliero approvato negli Stati Uniti per questo beta 2 long-acting, che è di 50 µgr X 2. Venivano

esclusi gli studi crossover e quelli che prevedevano l'uso del broncodilatatore in dose singola. Tre revisori hanno effettuato la ricerca degli studi da includere, che non venivano valutati qualitativamente né con una checklist né con una scala particolare. I trial presenti nel Registro della GlaxoSmithKline, che riportavano gli eventi avversi gravi sotto forma di interviste narrative ai partecipanti (effettuate di solito entro un mese dall'evento) venivano inviati a 3 medici, all'oscuro del contenuto della revisione, che decidevano se vi fosse un nesso fra la comparsa di eventi avversi gravi e l'assunzione di CSI o di salmeterolo + CSI.

Eventi considerati: primario: la differenza nella frequenza dei ricoveri dovuti ad asma, tra l'assunzione di CSI + salmeterolo vs CSI da soli (per questo evento sono state eseguite anche delle analisi di sottogruppo per pazienti con varie caratteristiche), relativamente ai ricoveri per asma. Secondari: la differenza nella frequenza delle intubazioni, delle morti dovute ad asma e delle riacutizzazioni gravi correlate con la somministrazione di questi farmaci.

PRINCIPALI RISULTATI

Sono stati inclusi nella Revisione Sistemática 66 studi tutti sponsorizzati dalla GlaxoSmithKline (7 che non lo erano sono stati esclusi perché non riportavano una descrizione narrativa degli eventi avversi, che comunque non erano mai segnalati come gravi). In totale vi sono stati 20.996 partecipanti (età media 38 anni, 44% maschi, 89% bianchi), per la maggior parte affetti da asma persistente moderato-grave. 10.400 hanno ricevuto CSI + salmeterolo, 10.566 CSI in monoterapia, la durata media di ciascun trial è stato di 12 settimane, la numerosità campionaria variava da 12 a 3.416; la frequenza media di ritiro dallo studio per qualsiasi motivo è stata del 14% nel I gruppo e del 17% nel II. La maggior parte degli eventi primari era rappresentata da misure di funzionalità polmonare (FEV 1 o PEFr) o da markers di controllo dell'asma (sintomi, riacutizzazioni, ecc).

Non è stata documentata alcuna differenza statisticamente significativa nella frequenza dei ricoveri dovuti ad asma fra coloro che assumevano CSI + salmeterolo e quelli che utilizzavano CSI da soli (si sono avuti n. 35 vs 34 eventi) (tabella 1). Complessivamente ci sono state 1 intubazione e 1 morte per asma, ritenute dipendenti dall'assunzione di beta 2 long-acting + CSI.

Evento	CSI + salmeterolo	CSI	ODDS RATIO (IC 95%)
Ricoveri dovuti ad asma*	0.0033%	0.0032%	1.07 (da 0.66 a 1.73)

*ritenuti in relazione con la somministrazione dei farmaci.

La differenza nella frequenza delle ospedalizzazioni per asma non è risultata statisticamente significativa fra i 2 grup-

pi (CSI + salmeterolo vs CSI) neppure nei pazienti in età pediatrica (6 studi con n = 1.475, età 4-17 anni, 1 evento in entrambi i gruppi), fra coloro che avevano assunto il tratta-

mento per periodi $< 0 > 12$ settimane o una dose standard o doppia di CSI, fra quelli che utilizzavano la combinazione dei due farmaci nello stesso inalatore o separatamente.

24 trial condotti negli Stati Uniti (7.549 pazienti) hanno riscontrato complessivamente che i pazienti che assumevano CSI + salmeterolo, rispetto a quelli che usavano i CSI da soli presentavano il 2.5% di rischio in meno (IC 95% da 1.4 a 3.6) di andare incontro ad una riacutizzazione grave d'asma che richiedeva l'impiego dei cortisonici sistemici.

CONCLUSIONI

L'aggiunta di salmeterolo ai CSI non modifica il rischio di ospedalizzazioni dovute ad asma, rispetto ai CSI utilizzati da soli.

COMMENTI

I risultati dello meta-analisi di Bateman et al¹ dimostrano come l'aggiunta di salmeterolo agli steroidi inalatori non aumenta il rischio di ricovero per asma in confronto all'utilizzo dei soli cortisonici: al contrario, l'associazione dei due farmaci diminuirebbe seppur lievemente la frequenza di riacutizzazioni gravi. Per gli altri 2 eventi presi in esame dalla RS (intubazione ed asma), il numero di casi (1 intubazione e 1 morte asma correlate) è così esiguo (sono avvenuti fra 20.966 partecipanti!) da non poter arrivare a conclusioni definitive. Finora gli studi di sintesi sulla «pericolosità» del salmeterolo avevano dato risultati contraddittori: da una parte il gruppo Cochrane delle Vie Aeree aveva realizzato 3 meta-analisi di confronto salmeterolo + CSI vs CSI, concludendo in 2 di esse che le riacutizzazioni in rapporto con questo farmaco erano rare e avvenivano con la stessa frequenza nei 2 gruppi di confronto^{2,3} e nella terza⁴ che addirittura vi era un numero minore di riacutizzazioni gravi nel gruppo che riceveva il beta 2 long acting, rispetto a placebo (Odds Ratio 0.73, IC 95% da 0.64 a 0.84), con o senza il CSI associato. Al contrario lo studio SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial⁵) ha evidenziato un numero maggiore di morti per asma e di eventi a rischio per la vita in rapporto all'uso dei beta agonisti long-acting. Una situazione confermata dalla recente meta-analisi di Salpeter et al⁶, di cui lo SMART ha fornito l'80% del «contributo» in partecipanti: anch'essa riporta come l'utilizzo del broncodilatatore a lunga durata, rispetto al placebo, sia associato ad una più alta incidenza di morti e di eventi rischiosi per la vita, dovuti ad asma; in quest'ultima Revisione Sistematica però⁶, come nella ricerca di Salpeter et al⁵ non era richiesto tra i criteri di inclusione che il paziente fosse in trattamento con CSI ed infatti metà circa dei partecipanti non lo assumeva.

Due punti di questa meta-analisi lasciano perplessi: 1) il possibile conflitto di interessi dei loro autori: la GlaxoSmithKline, una delle case produttrici del salmeterolo ha finanziato la raccolta dei dati, l'analisi, la preparazione del manoscritto e l'interpretazione dei dati; 2) non viene specificato quali criteri siano stati adottati per ritenere un evento (ricovero, morte, intubazione per asma) correlato con l'assunzione di CSI + salmeterolo o di CSI.

Bibliografia

- Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008;149:33-42.
- Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005533.
- Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta 2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005307.
- Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.