

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Settembre 2009

numero 7

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Non ci sono evidenze sicure per escludere o per confermare che il formoterolo + cortisonici inalatori nell'asma persistente aumenti il rischio di morte e di eventi avversi gravi

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@alice.it

TITOLO ORIGINALE: REGULAR TREATMENT WITH FORMOTEROL AND INHALED STEROIDS FOR CHRONIC ASTHMA: RISK OF SERIOUS ADVERSE EVENTS (REVIEW).

Autori: Cates CJ, Lasseresson TJ, Jaeschke R.

Rivista: Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006924.

Tipo di studio: Revisione Sistemica.

DOMANDA

Negli adulti e nei bambini un trattamento regolare per l'asma con formoterolo + CSI aumenta il rischio di eventi avversi fatali e non fatali rispetto ad una terapia con CSI da soli?

METODI

Fonte dei dati: Il Registro Cochrane del Gruppo delle Vie Aeree, che viene realizzato mediante ricerca sistematica di vari database (il Registro Centrale Cochrane, MedLine, Embase, Cinahl, Amed, PsycINFO), la ricerca manuale della bibliografia delle principali riviste di tipo respiratorio e quella relativa a meeting, i siti web in cui vengono registrati i trial clinici, allo scopo di identificare eventuali studi non pubblicati e le presentazioni alla FDA riguardanti il formoterolo.

Selezione degli studi e valutazione: Studi Clinici Randomizzati (SCR), con disegno parallelo, con o senza ciecità, nei quali il formoterolo + un CSI (cortisonico inalatorio) sono stati somministrati a pazienti con asma cronico indipendentemente dall'età e dalla gravità e confrontati con la stessa dose di CSI assunti da solo, per almeno 12 settimane. Il LABA e il CSI potevano essere somministrati nello stesso device o separatamente. Non sono stati presi in considerazione trial in

forma di abstract. Sono stati valutati i rischi di bias presenti in ciascun studio (analizzandone le modalità con cui sono avvenute la randomizzazione, l'occultamento della lista di assegnazione, il mascheramento, le perdite al follow-up, la raccolta dei dati) e l'eventuale presenza di eterogeneità. Per ulteriori dettagli sono stati contattati gli sponsor degli studi stessi. Sono stati registrati tutti gli eventi avversi (fatali e non fatali) e in previsione della difficoltà di decidere se questi erano in rapporto con l'asma di cui soffrivano i pazienti sono stati annotati tutti i dettagli in proposito.

Non sono stati inclusi studi sull'asma acuto e su quello indotto dall'esercizio fisico.

EVENTI CONSIDERATI

Primari: tutte le cause di mortalità e di eventi avversi gravi non fatali (a rischio per la vita, ricovero o prolungamento di un ricovero precedente, disabilità/incapacità persistente o significativa, anomalie congenite o difetti alla nascita). **Secondari:** la frequenza di mortalità dovuta ad asma, quella correlata ad eventi respiratori o cardiaci, la frequenza di eventi gravi dovuti ad asma (intubazione o ricoveri in Unità di Terapia Intensiva). Non sono stati presi in considerazione il numero totale di eventi, ma il numero dei pazienti che presentavano uno o più episodi gravi.

PRINCIPALI RISULTATI

Sono stati inclusi nella Revisione Sistemica 21 studi, 14 comprendenti adulti e adolescenti, con età media > 18 anni (durata media 31 settimane, dose media giornaliera di formoterolo 12-24 mcg, di budesonide 200-1600 mcg), 7 bambini e ragazzi con età media < 18 anni (range 4-17 anni, 2788 partecipanti, durata media 13 settimane, dose media di formoterolo 12-24 mcg, di budesonide 200-400 mcg). In generale gli studi inclusi sono stati considerati di buona qualità metodologica: anche se forniscono scarse informazioni su come sia avvenuta la randomizzazione e quali precauzioni siano state adottate per mantenere occulta la lista, è improbabile che siano incorsi in bias di selezione: infatti essendo tutti sponsorizzati (dall'Astra Zeneca) hanno probabilmente adottato dei criteri minimi per evitare bias di selezione. Tutti i trial inoltre, tranne uno, sono stati eseguiti in doppio cieco e hanno avuto perdite al follow-up per lo più < 20%.

EVENTI PRIMARI

Tutte le cause di mortalità

Ci sono state 4 morti nei trial riguardanti gli adulti e gli adolescenti, tutte appartenenti al gruppo che assumeva formoterolo + CSI. Esiste quindi in questo gruppo di pazienti un rischio

aumentato, rispetto a coloro che assumono i CSI da soli, che non raggiunge però la significatività [Odds Ratio Peto combinato 5.83 (IC 95% da 0.78 a 43.77), Differenza del Rischio 0.001 (IC 95% da -0.001 a 0.003)]. Negli studi pediatrici non si è avuto invece nessun decesso [Differenza del Rischio 0.00 (IC 95% da -0.004 a 0.004)]. Le 4 morti erano dovute a: un arresto cardiaco, uno stato asmatico con successivo sviluppo di shock settico e due suicidi.

Tutte le cause di eventi avversi gravi

Non c'è stata nessuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi, se si considerano tutte le età [Odds Ratio Peto 1.06 (IC 95% da 0.81 a 1.39), gli adulti [Odds Ratio Peto 0.99 (IC 95% da 0.74 a 1.33)] e i bambini [Odds Ratio Peto 1.62 (IC 95% da 0.80 a 3.28)].

EVENTI SECONDARI

Morte per asma

Nessuna delle 4 morti registrate è stata imputata ad asma nei report originali, anche se successivamente una di esse, avvenuta nello studio OPTIMA di O'Byrne 2001, è stata attribuita in una recente metanalisi (Sears 2008) a stato asmatico e successivo shock settico.

Eventi avversi gravi imputabili ad asma

Il numero dei pazienti adulti e adolescenti che hanno sperimentato uno o più eventi avversi di questo tipo è stato inferiore quando il formoterolo è stato utilizzato con i CSI, rispetto ai CSI da soli, ma il risultato è statisticamente significativo se si considerano gli Odds Ratio Peto (0.53, IC 95% da 0.28 a 1.00), ma non la Differenza del Rischio [-0.003 (IC 95% da -0.007 a 0.0005)]. Per i bambini i dati sono più eterogenei: gli Odds Ratio Peto hanno dimostrato invece un aumento non significativo [1.49 (IC 95% da 0.48 a 4.61)].

CONCLUSIONI

Gli autori di questa RS affermano che, con i dati a loro disposizione non è possibile escludere con certezza che somministrare il formoterolo con gli steroidi inalatori non comporti un aumentato rischio di mortalità, rispetto all'uso dei cortisonici inalatori da soli, dal momento che tutte le 4 morti sono state registrate fra le 6594 persone che assumevano i LABA + CSI. D'altronde non c'è neppure alcuna evidenza che questa combinazione sia dannosa (si è avuto un solo decesso imputabile ad asma in oltre 3000 pazienti per anno). Negli adulti la diminuzione degli eventi avversi gravi asma correlati che si è avuta nel gruppo formoterolo + CSI non è stata accompagnata da una analoga riduzione in tutte le cause di eventi avversi gravi. Nei bambini il numero di eventi è risultato troppo esiguo e di conseguenza i risultati troppo imprecisi, per determinare se l'aumento di tutte le cause di eventi avversi gravi non fatali riscontrato dalle precedenti metanalisi sull'uso del formoterolo assunto regolarmente da solo viene annullata dall'utilizzo aggiuntivo dei CSI. Le decisioni cliniche e l'informazione per i pazienti riguardo l'utilizzo regolare del formoterolo deve quindi tenere in conto del bilancio fra i benefici sintomatici riconosciuti del formoterolo e il grado di incertezza associato ai suoi possibili potenziali effetti dannosi.