Beta 2 long acting nell'asma persistente in adulti e bambini

Data 07 marzo 2011
Categoria pneumologia

La terapia di associazione risulta, almeno negli adulti e negli adolescenti, più efficace dell'aumento di dosaggio dello steroide inalatorio nel ridurre le riacutizzazioni ed i relativi ricoveri.

Questa revisione sistematica si è riproposta di determinare l'efficacia dell' associazione steroidi inalatori/beta 2 long acting (LABA) rispetto agli steroidi inalatori ad alte dosi nell'asma persistente dei bambini e degli adulti. Sono stati ritrovati 48 RCT per un totale di 15.155 pazienti (di cui 1.155 bambini). I partecipanti non erano ben controllati con il regime standard di steroide inalatorio. Negli RCT veniva testata l'associazione di salmeterolo o formoterolo con una dose media di 400 mcg/die di beclometasone (o steroide equivalente) contro una dose di 1000 mcg/die di beclometasone (o steroide equivalente). La durata degli studi era di 24 settimane o meno.
Si è evidenziata una riduzione delle riacutizzazazioni richiedenti steroidi sistemici con l'associazione (RR 0,88; 0,78-0,98), con un NNT di 73 (durata media degli studi: 12 settimane).
Questo risultato era dovuto sostanzialmente agli studi effettuati in adulti.
In tre studi pediatrici si è evidenziato che la terapia di associazione comporta un trend di aumento del rischio di dover usare steroidi orali (RR 1,26; 0,58-2,66) e di ricovero ((RR 2,21; 0,74-6,64).
In generale non si sono notate differenze tra le due startegie per quanto iguarda i ricoveri e gli eventi avversi gravi.
La combinazione portava ad un modesto (anche se statisticamente significativo) miglioramento della funzione respiratoria, dei sintomi e dell'uso dei farmaci di emergenza.
L'associazione era caratterizzata da una maggior frequenza di comparsa di tremori e da un minor rischio di micosi orale.
Non si sono evidenziate differenze per quanto riguarda la secchezza delle fauci e la cefalea.
La terapia di associazione comportava anche un minor rischio di abbandono per cattivo controllo dell'asma.
Gli autori concludono che negli adulti e negli adolescenti con asma non controllata da dosi standard di steroide inalatorio l'associazione steroide inalatorio/beta 2 long acting è modestamente più efficace di alte dosi di solo steroide inalatorio nel ridurre il rischio di riacutizzazioni. L'associazione porta anche ad un miglioramento della funzione respiratoria, dei sintomi, dell'uso di farmaci per l'emergenza e ad un minor abbandono della terapia. Le due opzioni sembrano egualmente sicure. Nei bambini l'associazione porta ad un aumento (peraltro statisticamente non significativo) del rischio di riacutizzazioni e ricoveri.

Fonte:

Ducharme FM et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;4:CD005533.

Commento di Renato Rossi

Negli asmatici non adeguatamente controllati con dosi standard di steroidi inalatori sono possibili due opzioni:
1) aumentare la dose dello steroide
2) associare un beta 2 long acting (LABA).
La FDA privilegia la prima scelta e raccomanda di usare l'associazione solo in casi selezionati .
Tuttavia in quell'occasione si fece notare che non sempre è facile tradurre i consigli delle linee guida nella pratica di tutti i giorni .
La revisione Cochrane recensita in questa pillola sembra giustificare medici e pazienti che preferiscono usare un'associazione fissa di steroide inalatorio/LABA: questa scelta risulta, almeno negli adulti e negli adolescenti, più efficace dell'aumento di dosaggio dello steroide inalatorio nel ridurre le riacutizzazioni ed i relativi ricoveri, nel migliorare i sintomi e nel diminuire il rischio di abbandono della terapia per inefficacia.
Nei bambini i dati sono ancora pochi: vi è un trend a sfavore della combinazione che, seppur statisticamente non significativo, richiama alla cautela.
In realtà si deve ammettere che le evidenze di letteratura sulla utilità e sicurezza dei beta 2 long acting nell'asma persistente sono in parte contraddittorie.
Una recente revisione ha analizzato RCT (per un totale di 36.558 pazienti), della durata di almeno 3 mesi, in cui i LABA venivano paragonati al placebo oppure l'associazione steroide inalatorio/LABA veniva paragonata al solo steroide. Si è trovato che l'uso dei LABA portava ad un aumento del rischio di intubazioni associate a crisi asmatiche gravi e a decessi, anche quando usati in associazione allo steroide inalatorio, come raccomandato dalla FDA.
In un'altra revisione Cochrane sono state esaminate le conseguenze del trattamento cronico con salmeterolo. Sono stati analizzati trials in cui pazienti con asma cronico venivano randomizzati a salmeterolo oppure placebo oppure uso regolare di beta 2 short acting. Si tratta in totale di 26 RCT in cui il salmeterolo è stato paragonato al placebo e di 8 RCT in cui il salmeterolo è stato paragonato al salbutamolo. In tutti i pazienti era ammesso l'uso concomitante di steroide

inalatorio. Gli studi avevano una durata di almeno 12 settimane per un totale di 62.815 pazienti (di cui 2.599 bambini). La mortalità totale risultava più elevata con il salmeterolo, ma non era statisticamente significativa (OR 1,33; 0,85-2,08). Gli eventi gravi non fatali erano significativamente aumentati nel gruppo salmeterolo rispetto al placebo (OR 1,15; 1,02-1,29).
I dati risultavano insufficienti per valutare il rischio nei bambini. La revisione ha poi combinato i dati degli studi SMART e SNS perchè i decessi asma-correlati si sono verificati solo in questi due trials. Nei pazienti che non assumevano contemporaneamente steroidi inalatori si aveva un aumento significativo del rischio di decessi correlati all'asma con l'uso del salmeterolo rispetto al placebo o al salbutamolo (OR 9,52; 1,24-73,09). Nei pazienti in trattamento contemporaneo con steroidi l'intervallo di confidenza risultava così vasto che non era possibile escludere o confermare un aumento della mortalità da asma.
Queste differenti conclusioni dipendono in parte dalla diversità di studi analizzati, in parte dalla insufficienza degli studi stessi (durata troppo breve, potenza statistica inadeguata a valutare outcomes clinici hard).
Non rimane, quindi, che attendere i risultati di RCT adeguati, con casistica e follow up idonei a rispondere alla domanda principale se i LABA siano sicuri ed efficaci nell'asma persistente.
Dal punto di vista pratico è consigliabile seguire, per ora, le indicazioni emanate dagli enti regolatori. Rimangono però valide le osservazioni fatte a suo tempo circa la trasferibilità di queste raccomandazioni nella pratica clinica .

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5037
2. Salpeter SR et al. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. Am J Med. 2010 Apr;123(4):322-8.e2.
3. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD006363.