

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Settembre 2009

numero 7

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Nel considerare il bilancio rischi/benefici dei LABA assumono importanza critica le preferenze e i valori dei pazienti e dei medici

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia Asolo (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Riportiamo qui di seguito un'ampia sintesi dell'articolo di Judith M. Kramer pubblicato sul *N Engl J M* il 16 aprile 2009.

Il **salmeterolo** è un **beta 2 agonista a lunga durata d'azione** (LABA) comparso sul mercato per il trattamento dell'asma cronico nel 1994; alcuni anni dopo la Food and Drug Administration, consapevole dell'esperienza avuta con l'isoproterenolo, un broncodilatatore a breve durata d'azione, il cui uso era stato messo in rapporto con il possibile aumento delle morti per asma, volle verificare su larga scala l'effettiva sicurezza di questo LABA, richiedendo all'azienda produttrice di realizzare uno studio clinico di sorveglianza post-marketing. Nel 1996 ebbe così inizio lo SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), interrotto però prematuramente a causa di difficoltà nel reclutamento e per la comparsa di eventi avversi gravi registrati particolarmente nella popolazione di colore: i risultati pubblicati successivamente confermarono che il gruppo che assumeva salmeterolo presentava effettivamente un significativo aumento del Rischio Relativo di 4.37 per l'evento secondario morte per asma. Come conseguenza la FDA pretese che nei foglietti illustrativi allegati al Serevent (salmeterolo) e all'Advair (salmeterolo + fluticasone) venisse segnalato il rischio di gravi eventi avversi correlato con l'utilizzo di questi LABA e nel luglio 2005 il *Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee* si pronunciò affermando che questi farmaci non dovevano essere somministrati in monoterapia (senza steroidi inalatori); lo stesso Comitato votò però anche all'unanimità che il salmeterolo e il formoterolo dovevano comunque rimanere sul mercato, auspicando che il tema della sicurezza dei LABA venisse approfondito. La FDA allora ritenne necessario convocare una riunione per il dicembre 2008 per fare il punto della situazione. Prima dell'incontro venne condotta una meta-analisi dei dati provenienti da 110 SCR (Studi Clinici Randomizzati) eseguiti sui LABA nell'asma.

Dei 60954 pazienti inclusi l'11% erano adolescenti (età 12-17 anni) e il 6% bambini (età 4-11 anni). Venne utilizzato un end-point composito costituito da morte per asma, intubazione e ospedalizzazione e venne trovato una Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) di 2.8% (IC 95% da 1.11 a 4.49)

per 1000 pazienti a favore di coloro che non assumevano LABA rispetto a quelli li utilizzavano. Analizzando i dati nel dettaglio si riscontrava che la RAR era di 3.63% per 1000 pazienti quando si somministrava una terapia senza LABA vs LABA da soli, mentre quando si confrontavano i CSI vs LABA + CSI questa differenza si riduceva a 0.25% e non era più significativa. I risultati considerati poi per ciascun farmaco misero in evidenza un rischio aumentato per il salmeterolo, per il formoterolo, per il Symbicort, ma non per l'Advair (combinazione salmeterolo + fluticasone). Per tutti i prodotti, fatta eccezione per l'Advair, il rischio aumentava con il diminuire dell'età: 4-11 anni: 14.83 (IC 95% da 3.24 a 26.43), 12-17 anni: 5.57 (IC 95% da 0.21 a 10.92, 18-64 anni: 2.13 (IC 95% da 0.34 a 3.91), > 64 anni: - 3.58 (IC 95% da -10.47 a 3.32).

Sebbene i vari revisori della FDA che avevano preparato il materiale per il meeting del dicembre 2008 erano d'accordo che il salmeterolo comportasse quindi un rischio reale seppur piccolo di riacutizzazioni e di morte per asma le loro raccomandazioni sono risultate poi diversificate: quelli dell'Ufficio di Sorveglianza e di Epidemiologia hanno raccomandato all'unanimità che per i pazienti < 18 anni le indicazioni fossero rimosse per tutti i LABA, perfino in combinazione con gli steroidi inalatori; che venissero anche cancellate le indicazioni per l'asma ai LABA utilizzati da soli per i pazienti di tutte le età (con l'avvertimento che un tale uso era addirittura controindicato). Riguardo invece al loro utilizzo in associazione negli adulti i loro suggerimenti sono stati variabili: alcuni hanno consigliato un nuovo trial che confrontasse sia i CSI + LABA vs CSI + beta 2 short acting che verso i CSI; altri hanno consigliato di eliminare del tutto l'indicazione per l'asma per questi prodotti, anche in combinazione. Al contrario i revisori dell'FDA del Gruppo di Pneumologia e Allergologia hanno ritenuto che i rischi fossero controbilanciati dai benefici sintomatici clinicamente ben evidenti esercitati dai LABA, come la riduzione dei risvegli notturni a causa dell'asma e la diminuzione dell'uso dei farmaci di sollievo. Essi hanno anche sottolineato il rischio che ridurre l'uso dei LABA come agente singolo potesse limitare le opzioni terapeutiche a disposizione del medico nella cura dell'asma. Con queste opinioni differenti durante il meeting congiunto si è capito che non molto era cambiato dall'incontro precedente del 2005, quando si era discusso sulla sicurezza dei LABA.

E' stato comunque possibile ricavare due **punti fermi** dall'incontro promosso dalla FDA:

1) che la maggior parte dei pazienti inclusi nella meta analisi della FDA aveva partecipato a studi progettati molti anni prima, quando la monoterapia con i LABA era comune e che i trial non erano stati realizzati per valutare l'effetto degli steroidi inalatori nel mitigare il rischio di riacutizzazioni o di morte (gli esiti ricercati dalla meta analisi). Ben pochi erano poi i dati disponibili per i bambini per trarre delle conclusioni

definitive;

2) che un diverso valore veniva attribuito dai vari rappresentanti del FDA ai rischi e ai benefici: spesso i medici agiscono supponendo che esista una gerarchia nei rischi, in cima alla quale ci sia giustamente la morte; pur tuttavia molti pazienti dimostrano anche un altro tipo di valutazione: nella sessione pubblica 5 dei 6 speaker hanno sottolineato l'importanza di mantenere le indicazioni terapeutiche per il salmeterolo nonostante i rischi: ad esempio un tredicenne con asma grave ha descritto il drammatico beneficio dei LABA + CSI nel ridurre i suoi ricoveri dovuti ad asma e nel permettergli di frequentare più giorni di scuola e di dormire un maggior numero di notti senza dover ricorrere ai farmaci di sollievo.

Alla fine il Comitato riunito dalla **FDA** a preso queste **decisioni**: a) all'unanimità ha sottolineato che i benefici non superano i rischi nel gruppo di bambini che assumono i LABA come agente singolo; b) a maggioranza ha votato anche che i benefici non superano i rischi per gli adolescenti e gli adulti, anche se alcuni hanno sottolineato come sarebbe sufficiente modificare le indicazioni presenti sui foglietti illustrativi, rafforzando il concetto che i LABA non devono essere usati in monoterapia, ma in aggiunta ai CSI quando questi non sono in grado, da soli di controllare l'asma. Il Comitato ha votato all'unanimità per l'*Advair* e con 1 astensione per il *Symbicort* che per gli adulti i benefici per i prodotti in combinazione superano i rischi; con una sostanziale maggioranza per gli adolescenti che i benefici superano i rischi per entrambi i prodotti e con maggioranza ristretta che lo stesso valga per i bambini di 4-11 anni di età per quanto riguarda l'*Advair*.