Speciali avvertenze da FDA per alcuni beta2 agonisti

Data 20 settembre 2005
Categoria pneumologia

FDA inserisce un box-warning nella scheda tecnica di 3 beta2 agonisti long acting di largo impiego il cui uso sarebbe associato con un incremento di decessi od emergenze correlate all'asma.

Il Pulmonary and Allergy Drugs Advisory Committee della FDA ha recentemente esaminato il profilo di sicurezza di 3 farmaci ampiamente prescritti per la terapia di mantenimento dell'asma, tutti beta-agonisti broncodilatatori a lunga durata d'azione: salmeterolo xinafoato, salmeterolo + fluticasone e formoterolo. Dopo il 1994, anno dell'approvazione del salmeterolo cominciarono a pervenire segnalazioni di reazioni avverse gravi e di decessi correlati al suo impiego, portando ad una revisione del foglietto illustrativo nel 1995. Nel 1996, la ditta produttrice del salmeterolo, diede inizio al Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART), uno studio di 28 settimane sulla sicurezza in cui il Serevent veniva paragonato al placebo in pazienti che assumevano anche la terapia usuale per l'asma. L'endpoint primario era il numero combinato di decessi per asma e di eventi respiratori che avevano messo in pericolo la vita dei pazienti (richiedendo intubazione e ventilazione meccanica). Nel 2002, un'analisi preliminare non evidenziò differenze significative tra i 2 gruppi per l'endpoint primario. Tuttavia, si registravano "piccoli, ma statisticamente significativi aumenti nell'endopoint secondario (associazione di morti o emergenze correlate all'asma)" e nei soli decessi da asma nel gruppo trattato con salmeterolo rispetto al placebo". Questi rischi risultarono più marcati negli Afro-Americani rispetto ai Caucasici. Il Data and Safety Monitoring Board raccomandò di proseguire lo studio a meno che difficoltà nel reclutamento ne precludessero il compimento.
La ditta ha sospeso il trial nel gennaio 2003. I risultati preliminari hanno portato la FDA a modificare il foglietto illustrativo, inserendo una speciale avvertenza.
Dopo la revisione di questi dati e simili, ma molto più piccoli, studi sul formoterolo, è stato deciso all'unanimità di mantenere tutti i farmaci sul mercato e di aggiungere un box warning anche a questo farmaco.

Lancet 2005; 366: 266
segnalato da www.farmacovigilanza.org

Commento di Luca Puccetti
L'aumento della mortalità è risultato significativo solo nei pazienti che non assumevano steroidi. Quando il salmeterolo è stato commercializzato, era già presente la raccomandazione, valida per tutti i broncodilatatori ad attività prolungata come il salmeterolo, di utilizzarli soltanto in aggiunta alla profilassi giornaliera con uno steroide (o un prodotto cromoglicato-simile) .
Nel 1995 la rivista Prescrire ha pubblicato un editoriale ricordando ai pazienti che l'uso di un beta 2-stimolante ad azione prolungata come il salmeterolo non doveva portarli a sospendere l'uso degli steroidi (per via inalatoria o orale), poiché ciò avrebbe potuto peggiorare seriamente il loro asma . L'incremento di mortalità osservato negli studi sopra menzionati ha confermato queste raccomandazioni, che restano completamente validi oggigiorno.
Non è raro nella pratica clinica assistere alla autosospensione da parte del paziente dello steroide inalatorio prescritto dal medico assieme al beta 2 long acting. Questo si verifica nelle formulazioni in cui i due presidi non sono associati nello stesso device e la ragione risiede principalmente nel fatto che il paziente avverte l'effetto del beta2 e non quello dello steroide, finendo per ritenerlo superfluo.

1) Food and Administration "Study of asthma-drug halted" 23 January 2003.
2) Prescrire Editorial Staff "Salmeterol" Prescr Int 1995; 4 (19): 130-134.