

Pulmonary Perspectives

Sicurezza dei beta-agonisti Long Acting: Semplice come Bianco o Nero?

Il Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART), pubblicato di recente, ha richiamato nuovamente l'attenzione sulla sicurezza dei farmaci beta-agonisti long acting (LABA) che costituiscono parte della terapia quotidiana dell'asma (Nelson et al. *Chest* 2006; 129:15).

Lo studio di 28 settimane placebo-controllato su salmeterolo associato alla "classica" terapia per l'asma ha dimostrato, tra gli altri risultati, in una popolazione di studio di 26355 soggetti, aumenti significativi delle morti per asma nel gruppo trattato.

Il rischio di morte correlata al salmeterolo era più alto nei pazienti afro-americani (incremento del 625%) rispetto ai caucasici (incremento del 482%), raggiungendo la significatività quando venivano valutati insieme tutti i gruppi razziali ed etnici (incremento del 337% rispetto al gruppo placebo).

Nelle loro note conclusive, gli autori hanno ravvisato che le "principali differenze nello studio sono state osservate nella sottopopolazione afro-americana". Inoltre, si sono chiesti se le cause delle differenze razziali fossero "fattori che comprendono, ma che non si limitano, ad un effetto fisiologico del trattamento, a fattori genetici o a comportamenti del paziente che determinano esiti negativi (ad esempio ritardo nel ricorso alle cure mediche, compliance nei confronti dei farmaci in studio o nei confronti dell'asma)".

Deborah Shure, MD, Master FCCP

Editor, Pulmonary Perspectives

Aymarrah Robles, MD, FCCP

Deputy Editor, Pulmonary Perspectives

Quali sono gli aspetti di tale problema e quali fra questi sono realmente significativi?

Nell'asma la variabilità fisiologica e genetica si è certamente rivelata un problema terapeutico significativo.

Nello specifico, alcuni studi hanno descritto differenze razziali nella risposta ai corticosteroidi (Federico et al., *Chest* 2005; 127:521) e variazioni negative del recettore beta-adrenergico che possono essere prevalenti nelle popolazioni più a rischio (Drysdale et al. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:10483).

Però nello studio randomizzato SMART si ipotizza che ad essere responsabili per intero dell'aumento del rischio osservato siano le percentuali più basse di utilizzo di corticosteroidi negli afro-americani. Inoltre, le morti per asma nei caucasici sono state 6 nel gruppo salmeterolo e 1 nel gruppo placebo. Tuttavia, tenendo ben presente come viene gestita normalmente l'asma negli Stati Uniti, possiamo credere che le discrepanze nell'utilizzo di corticosteroidi inalatori osservate in questo studio rivelino che quei "comportamenti" che determinano diversità di trattamento siano più del medico che del paziente?

La variabilità della terapia dell'asma e le disparità delle cure sanitarie, in generale, rimangono un motivo di grave preoccupazione negli Stati Uniti (Institute of Medicine. *Unequal Treatment*, National Academy Press, 2002).

Morbilità e mortalità per asma non sono equamente distribuite fra comunità ispaniche ed afro-americane.

Tuttavia, malgrado esistano differenti problematiche di accesso e dimestichezza con il sistema sanitario statunitense, sappiamo che vi sono percentuali *simili* di aderenza terapeutica fra le diverse linee razziali ed etniche

Due domande

Vorrei porre due domande per sottolineare due temi importanti:

1. Le seguenti caratteristiche del paziente/famiglia sono sicuramente associate con la capacità di aderire al piano terapeutico per l'asma da te prescritto:

- A. Razza
- B. Etnia
- C. Stato socio-economico
- D. Livello educativo
- E. Nessuna delle precedenti (A-D)
- F. Tutte le precedenti (A-D)

Risposta esatta: E. Contrariamente a quanto comunemente crede la classe medica, i medici non possono predire meglio della casualità quali pazienti stiano aderendo alla terapia prescritta. Ci sono diverse forme di non compliance e tutte negano la possibilità di successo terapeutico o interferiscono con essa.

2. È dimostrato che una comunicazione efficace nell'educazione per l'asma produca tutte le seguenti TRANNE:

- A. Aumento del numero di visite ambulatoriali
- B. Migliore autonomia paziente/famiglia
- C. Minori ospedalizzazioni per asma ed accessi al pronto soccorso
- D. Aumentata convinzione da parte del paziente/famiglia che i propri problemi vengono ascoltati
- E. Un'opportunità di condividere problemi importanti che possono ostacolare l'aderenza

Risposta esatta: A. Anche i medici "affermati" possono beneficiare dall'apprendimento e dalla rifinitura delle proprie capacità comunicative, dato che la maggior parte dei pazienti identificano questa come un'area in cui i dottori possono migliorare la propria assistenza medica. È dimostrato che tecniche specifiche di comunicazione medica aumentano la fiducia della famiglia, l'efficacia con cui il paziente cura sé stesso e migliorino gli outcome a lungo termine dell'asma senza richiedere tempo supplementare alla visita ambulatoriale.

(*Balancing the Equation: Ending Disparities in Health Care Delivery*. www.kaiser.org; Accessed December 2005).

Perché, quindi, gli autori dello studio SMART suggeriscono che i vari fattori legati al paziente, riferibili esclusivamente alla compliance, ora si ritrovino nei pazienti afro-americani (e non nei caucasici) che assumono salmeterolo? L'eccellenza di un trattamento medico non ha alcun valore se il paziente non assume i farmaci come prescritto. La comunicazione clinica e l'educazione del paziente sono vitali per l'aderenza di tutta la famiglia alle raccomandazioni del medico.

Diversi studi sono concordi nel dimostrare che meno del 50% dei pazienti aderiscono ai regimi terapeutici giornalieri.

Inoltre, i medici non riescono a prevedere la compliance del paziente meglio della casualità. L'aderenza terapeutica non è associata sicuramente con il reddito familiare, il livello di educazione dei genitori, l'etnia o la razza.

Quindi, *tutti* i pazienti richiedono un'adeguata educazione volta a generare auto-consapevolezza e a permettere l'aderenza al piano terapeutico per l'asma (Clark et al. *Acad Med* 1995; 70:957).

La capacità della famiglia di seguire raccomandazioni preventive o terapeutiche si basa sulle proprie convinzioni di salute. Queste ultime sono rappresentate da: (1) il grado a cui un paziente si sente suscettibile all'asma; (2) la percezione del paziente sulla serietà con cui viene trattata la propria salute; (3) i benefici personali rispetto ai costi del piano terapeutico raccomandato; ed (4) il grado di semplicità con cui essi possono svolgere le azioni richieste.

Alcune famiglie sono restie nell'accettare la diagnosi di asma perché credono che lo stesso futuro disabilitante di un parente aspetti loro o il proprio figlio. Altri possono non percepire che la malattia sia una minaccia (ad esempio "è come un raffreddore"), il che interferisce con la propria capacità di seguire il piano terapeutico. Spesso, le famiglie possono essere troppo imbarazzate per esprimere queste convinzioni se sentono che ciò le farà apparire stupide o ineducate.

Svelare le paure nascoste su diagnosi e/o regime terapeutico può essere altrettanto, se

non maggiormente, importante di prescrivere il farmaco corretto.

È importante insegnare ai nostri colleghi come discutere il profilo di sicurezza dei farmaci per il controllo della malattia utilizzando il meno possibile termini medici.

Una conversazione sulla terapia corticosteroidica inalatoria (con o senza LABA in associazione) e come questi ed altri farmaci funzionino nel mantenere l'asma "sotto controllo" può essere tanto utile quanto rassicurante.

Inoltre, una discussione schietta sui rischi reali e percepiti di questi farmaci aiuta le famiglie a condividere più apertamente le preoccupazioni che riducono l'approvazione e l'attuazione di un piano terapeutico.

L'opportunità di fare domande rinforza la convinzione della famiglia che il medico la stia ascoltando e, di conseguenza, abbia l'informazione di cui ha bisogno per prendere una buona decisione sulla terapia.

Attraverso una comunicazione adeguata già durante le visite programmate di medicina generale, senza sottrarre tempo ulteriore alla visita, possono essere portate avanti efficacemente strategie educazionali ormai consolidate anche nei gruppi di pazienti suscettibili (Brown et al. *Chest* 2004; 126:369).

Malgrado le sue limitazioni, lo studio SMART si rivolge chiaramente alla necessità crescente di dedicarsi maggiormente alla ricerca sulle popolazioni di asmatici più deboli.

Ci viene ricordato, inoltre, che la poca attenzione sui nuovi pericoli potenziali delle terapie mediche rappresenta un rischio concreto di aumentare le disparità di cura. Chiaramente dovremo osservare gli sviluppi di questa storia con grande interesse, con uno sguardo alla sicurezza per *tutti* i pazienti asmatici.

*Dr. Randall W. Brown, MPH
Research Director
Georgia Pediatric Pulmonology Assoc.,
PC
Atlanta, GA*

*Adjunct Associate Professor
Health Behavior and Health Education
University of Michigan School of Public
Health
Ann Arbor, MI*

Editor's insight

Probabilmente e sfortunatamente, il trial SMART non è stato disegnato per valutare l'utilizzo di LABA e corticosteroidi inalatori in associazione, per cui non possiamo determinare con sicurezza il ruolo dell'utilizzo esclusivo dei LABA (non associati ai corticosteroidi inalatori) come fattore di aumento del rischio osservato nella sottopopolazione di afro-americani.

Sappiamo, tuttavia, che le diversità razziali interferiscono con le cure mediche. Bias reciproci permeano tutte le interazioni tra paziente e medico. La fiducia è la chiave delle relazioni medico-paziente e dev'essere conquistata dal medico. Capacità di comunicazione efficace ed interesse clinico reale per il paziente permettono alla lunga di ridurre queste barriere. Una comunicazione personalizzata, sensibile al livello culturale, permette ai pazienti di comprendere la propria asma ed il suo trattamento.

L'uso di base dei corticosteroidi inalatori rappresenta la chiave. I LABA non dovrebbero mai essere utilizzati in monoterapia (vedi le linee guida della Global Initiative for Asthma su www.ginasthma.com). È essenziale che i pazienti comprendano che l'aumento della frequenza di utilizzo di beta-agonisti sia long che short-acting denota un peggioramento dell'asma che può costituire un pericolo per la vita e richiede un intervento. L'educazione è il punto cruciale.

Deputy Editor

*PNEUMORAMA offre ai suoi lettori Pulmonary Perspectives tratto dal numero di maggio 2006 di CHEST Physicians, pubblicazione mensile dell'American College of Chest Physicians.
Traduzione a cura di Stefano Picciolo*