

L'uso del TOBI nei pazienti con fibrosi cistica

FEDERICO MARCHETTI, NICOLA D'ANDREA

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

L'aerosolterapia nella cura dei pazienti con fibrosi cistica

L'aerosolterapia nella cura dei pazienti con fibrosi cistica (FC) è una delle pratiche terapeutiche più diffuse ed eterogenee, come si evidenzia dai risultati di una recente sorveglianza condotta in 54 Centri¹. L'aerosolterapia viene utilizzata sia come presidio per la fluidificazione delle secrezioni bronchiali (soluzioni saline, mucolitici) che come veicolo farmacologico (broncodilatatori, corticosteroidi, DNAsi, antibiotici), sulla cui efficacia si discute molto. In particolare, per la terapia corticosteroidica inalatoria, non è stato ancora dimostrato che migliori la funzionalità respiratoria, la qualità di vita, lo stato nutrizionale e la sopravvivenza². Per il DNasi gli studi clinici pubblicati (RCT) (tutti contro placebo) evidenziano che il farmaco è in grado di migliorare, dopo 6 mesi di trattamento, i parametri di funzionalità respiratoria, ma la breve durata dei trial non consente di stabilire con sicurezza se vi è un miglioramento della sopravvivenza e una rilevante, da un punto di vista clinico, riduzione degli episodi di infezione acuta³.

La terapia antibiotica per via aerosolica riveste anch'essa un ruolo di rilievo nella cura dei pazienti con FC, secondo quanto è riassunto nella *Tabella I*.

La disponibilità sul mercato del TOBI

Il TOBI è la formulazione di tobramicina in soluzione per uso esclusivo inalatorio, che è stata recentemente approvata dall'EMA (e ancora prima dalla FDA) per l'uso nei pazienti con fibrosi cistica (FC) con età >6 anni e con colonizzazione del tratto respiratorio da parte dello *Pseudomonas aeruginosa*. Con questa indicazione è disponibile anche in Italia, dopo approvazione ministeriale in data 15/2/2001.

La prescrizione può essere fatta da parte dei Centri specialistici per la cura e l'assistenza dei pazienti con FC, secondo le indicazioni riportate in una specifica

normativa di legge (548/93).

L'obiettivo di questa Farmacoriflessione è di richiamare l'attenzione su quelle che sono le attuali pratiche prescrittive del farmaco, che rischiano di essere eterogenee e poco controllate rispetto alle formali indicazioni di uso^{4,6}.

A questo riguardo si deve tenere in considerazione che:

□ L'efficacia del TOBI è stata dimostrata da una larga sperimentazione clinica controllata contro placebo⁷, che ha riguardato pazienti con FC con età >6 anni colonizzati dallo *Pseudomonas aeruginosa* e con FEV1 (volume espiratorio forzato in 1 sec) compreso tra il >25% e <75% del predetto. I pazienti trattati per

24 settimane, secondo uno schema di somministrazione a mesi alterni, presentano un significativo miglioramento della funzionalità respiratoria rispetto a quelli trattati con placebo. Inoltre la somministrazione cronica intermittente sarebbe in grado di ridurre il numero di colonie di *Pseudomonas aeruginosa* dall'escreato, il numero medio di giorni di ospedalizzazione (da 8,1 a 5,1 giorni) e il numero medio di giorni di trattamento antibiotico anti-*Pseudomonas* per via parenterale (9,6 vs 14,1 giorni).

□ Non è dimostrata l'efficacia del farmaco in corso di riacutizzazione di infezione polmonare, e pertanto il suo impiego non è raccomandato nei pazienti ospedalizzati per tale indicazione.

□ L'indicazione di uso nei pazienti con iniziale colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, ma senza segni di compromissione della funzionalità respiratoria, è ancora al momento molto controversa riguardo a una stima di costo/efficacia relativa ad altri schemi proposti di trattamento, che hanno l'obiettivo di ritardare la progressione del danno polmonare⁸.

□ Non è dimostrata l'efficacia del farmaco per i pazienti che presentino una colonizzazione da germi diversi dallo

LA TERAPIA ANTIBIOTICA AEROSOLICA NEI PAZIENTI CON FC

La terapia antibiotica è uno dei cardini del trattamento dei pazienti con FC.

La via venosa e orale rappresentano quelle di scelta per la cura degli episodi di acuzie; per questa indicazione la via aerosolica, anche se largamente usata, non sembra avere nessun ruolo "aggiuntivo" rispetto al trattamento per via ev (o per os).

Nel trattamento continuativo dei pazienti con infezione cronica da *Pseudomonas*, i farmaci che vengono impiegati nella pratica sono circa dieci¹, prevalentemente gli aminoglicosidi (tobramicina, gentamicina, amikacina) e la colistina, ma anche il ceftazidime, la piperacillina e l'aztreonam. Ognuno di questi farmaci non ha una specifica formulazione per uso inalatorio, con l'eccezione della recente formulazione della tobramicina per uso esclusivo inalatorio (TOBI).

Una recente metanalisi⁵ ha considerato 10 RCT sulla terapia antibiotica nei pazienti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, con una popolazione totale di 758 pazienti (range 7-518 per studio), di cui il 68% reclutati nello studio TOBI⁷.

Larga variabilità nella durata del trattamento, farmaci utilizzati, schema terapeutico (dosaggi e numero di somministrazioni).

In quasi tutti gli studi è dimostrata l'efficacia della terapia nel migliorare la funzionalità respiratoria, ridurre la frequenza di ospedalizzazioni e il numero di cicli di antibiotico per via ev.

Manca però una valutazione adeguata sulla compliance e sullo sviluppo di resistenze e di eventi avversi sul lungo periodo, oltre che sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza; manca inoltre una valutazione clinica comparativa in termini di efficacia/costi/eventi avversi tra le diverse formulazioni disponibili.

Tabella I

Pseudomonas (come ad es. lo *Staphylococcus aureus*).

Al momento non è possibile sapere quanti e soprattutto quali sono i pazienti che in Italia hanno iniziato il trattamento con il TOBI. La possibilità di prospettare una *post-marketing surveillance* in grado di stabilire, in un contesto reale clinico non controllato, l'impatto del farmaco su indicatori di benessere clinico (riduzione del numero di giorni di ospedalizzazione, dei cicli di terapia antibiotica, di giorni di assenza dalla scuola o dal lavoro, funzionalità respiratoria, effetti collaterali del trattamento, vera compliance) è di fatto al momento un'occasione mancata. Questo espone al rischio di pratiche poco controllate, di regimi che non sono in grado di stabilire per quali sottogruppi di pazienti il farmaco è effettivamente più efficace, e quali sono i risultati del trattamento sul lungo periodo. Inoltre, l'aver constatato, in diverse occasioni, che il farmaco viene utilizzato per indicazioni diverse da quelle formalmente riconosciute come efficaci (ad esempio nei pazienti non colonizzati dallo *Pseudomonas*) pone molti interrogativi anche

rispetto a risorse economiche, che rischiano di essere sempre più limitate e che, con maggiore ragionevolezza, potrebbero essere indirizzate verso altri bisogni clinico-assistenziali, come ad es. l'assistenza domiciliare. Infatti, un anno di trattamento con TOBI, secondo uno schema mensile di somministrazione intermittente, costa per paziente circa 24 milioni.

Le riflessioni riportate hanno una finalità unicamente propositiva che riguarda, nell'interesse culturale e di "sorveglianza", non solo il centro specialistico, ma anche il pediatra e il medico di famiglia. Come più volte ricordato sulle pagine di questa rivista il senso di una pratica prescrittiva in grado di dare benessere al paziente deve basarsi sulle evidenze prodotte nei RCT. Nell'ambito della FC i numerosi trattamenti proposti non sempre si basano su evidenze incontrovertibili. Questo a causa della ben nota eterogeneità clinica della malattia, che a volte è di ostacolo (non insormontabile) alla messa in opera di RCT per misurare l'effetto di uno specifico trattamento. Basti pensare che nel periodo 1966-97 so-

MESSAGGIO CHIAVE

Per il TOBI i risultati disponibili di una larga sperimentazione controllata rappresentano di fatto una novità nell'ambito della FC. Proprio per questo motivo le pratiche prescrittive dovrebbero essere molto conformi alle indicazioni di uso del farmaco, ponendosi semmai l'obiettivo, come ricordato, di descrivere il reale impatto del trattamento in un regime terapeutico non controllato.

no stati pubblicati 506 RCTs, di cui ben il 73% con una numerosità della casistica inferiore ai 30 casi, quindi poco utili a definire l'efficacia dei trattamenti testati⁹.

Bibliografia

1. Borsje P, de Jongste JC, Mouton JW, Tidenshawm. Aerosol therapy in cystic fibrosis: a survey of 54 CF centers. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:368-76.
2. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled Corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2); D001915.
3. Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2):CD001127.
4. Prober CG, Walson PD, Jones J and the Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs. Technical report: precautions regarding the use of aerosolized antibiotics. *Pediatrics* 2000;106 (6):1-6.
5. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2):CD001021.
6. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Resp J* 2000;16 (4):749-67.
7. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340 (1):23-33.
8. Marchetti F, Candusso M, Assael BM, Faraguna D. Trattamento antibiotico precoce della colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* nella fibrosi cistica: una revisione della letteratura. *Riv Ital Pediatr* 2001;27:59-66.
9. Cheng K, Smyth RL, Motley J, O'Hea U, Ashby D. Randomised controlled trials in CF (1966-1997) categorized by time, design and intervention. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:1-7.