

## AGGIORNAMENTI

### TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ASMA BRONCHIALE CRONICO

#### Premessa

In questi ultimi anni si sono registrati indiscutibili progressi nel trattamento dell'asma bronchiale e ciò grazie ad una ampia e continua diffusione, e conseguente attuazione, di corrette linee di intervento, che, in particolare, hanno posto nel giusto rilievo il ruolo centrale della terapia antinfiammatoria preventiva. Nonostante ciò il problema "asma" non si può dire risolto, in quanto la prevalenza e la gravità di tale patologia sono crescenti, molti pazienti non sono ancora correttamente trattati e sia i ricoveri ospedalieri che i decessi per asma tendono ad aumentare.

Questo articolo non intende entrare nel merito di tutto ciò, nè essere un'ulteriore linea guida al trattamento dell'asma, limitandosi a presentare una breve rassegna sui progressi registrati nella farmacoterapia dell'asma bronchiale cronico.

#### 1. Definizione di asma

L'asma è una *malattia caratterizzata da episodi ricorrenti di tosse, respiro sibilante, costrizione toracica e dispnea* che ha come momento patogenetico fondamentale uno *stato infiammatorio delle vie aeree*. Lo stato infiammatorio rende le vie aeree ipersensibili ad una varietà di stimoli quali allergeni, irritanti chimici, fumo, aria fredda ed esercizio fisico. Se esposte a tali stimoli le vie aeree possono presentare edema, spasmo della muscolatura liscia, aumento della secrezione di muco, infiltrazione cellulare specialmente eosinofila, lesione e desquamazione epiteliale. La conseguente ostruzione delle vie aeree è reversibile, non completamente in alcuni pazienti, in modo spontaneo o in seguito a trattamento. Per quanto riguarda il modello terapeutico nel trattamento dell'asma si rimanda alla Figura 1.

#### 2. Prevenzione dell'asma

È ormai dimostrato che il fattore di rischio più rilevante per lo sviluppo della malattia, specie nei bambini, è l'esposizione al fumo di tabacco, agli allergeni (forfore animali, polvere domestica da acari, ecc.), agli inquinanti atmosferici e agli irritanti chimici presenti nell'ambiente di lavoro.

#### 3. Obiettivi del trattamento dell'asma a lungo termine

I principali obiettivi del trattamento dell'asma cronico sono:

- controllare e prevenire l'insorgenza dei sintomi (tosse, dispnea)
- mantenere una normale attività del paziente con normale funzione polmonare
- prevenire le riacutizzazioni della sintomatologia

#### 4. Interventi non farmacologici

Un controllo efficace della malattia può essere raggiunto se, accanto ad una corretta prescrizione e attuazione della terapia, sono realizzati altri interventi, i più importanti dei quali sono riportati nel Box 1.

#### 5. Terapia farmacologica

Le ricerche effettuate in questi ultimi dieci anni hanno permesso una maggiore conoscenza della fisiopatologia dell'asma e, in particolare, del ruolo centrale che in tale malattia riveste l'infiammazione delle vie aeree. A partire da ciò è ormai *unanimente riconosciuta l'importanza di controllare lo stato infiammatorio all'inizio del processo somministrando glicocorticoidi per via inalatoria* come trattamento elettivo di prevenzione, in tal modo contenendo la necessità di ricorrere agli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici a breve durata d'azione (short acting) per ridurre la sintomatologia. Farmaci quali i  $\beta_2$ -adrenergici a lunga durata d'azione (long-acting), teofilline, antileucotrieni ed altri possono essere considerati di seconda linea, da utilizzare con i glicocorticoidi inalanti per migliorare il controllo dei sintomi e ridurre la variabilità giornaliera.

##### 5.1 Glicocorticoidi

I glicocorticoidi sono i più potenti antinfiammatori disponibili per il trattamento dell'asma (1,2). La loro efficacia è determinata da molteplici fattori: diminuzione della attivazione e del reclutamento delle cellule infiammatorie, riduzione della permeabilità vascolare, riduzione della produzione di muco, potenziamento della risposta ai farmaci  $\beta_2$ -adrenergici.

**Tab.1:** Modello terapeutico “step by step” nel trattamento dell’asma cronico

Classificazione	Lieve-intermittente	Lieve-persistente	Moderato-Persistente	Grave-Persistente
<b>Criteri</b>				
1. Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 volte/sett</li> <li>- asintomatici con PEF normale fra le riacutizzazioni</li> <li>- breve durata delle riacutizzazioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 volte/sett, &lt; 1 volta/giorno</li> <li>- riacutizzazioni possono interferire con la normale attività del paziente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- giornalieri</li> <li>- uso quotidiano di short-acting <math>\beta_2</math> adrenergici</li> <li>- le riacutizzazioni interferiscono con la normale attività del paziente</li> <li>- le riacutizzazioni possono durare giorni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sintomi continui</li> <li>- limitazione dell’attività fisica</li> <li>- frequenti riacutizzazioni</li> </ul>
2. Sintomi notturni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 volte/mese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 volte/mese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 1 volta/sett</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- frequenti</li> </ul>
3. Funzione polmonare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 o PEF ≥ 80% del predetto</li> <li>- variabilità del PEF &lt;20%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 o PEF &gt; 80% del predetto</li> <li>- variabilità del PEF 20-30%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 o PEF 60-80% del predetto</li> <li>- variabilità del PEF &gt;30%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 o PEF &lt; 60% del predetto</li> </ul>
<b>Terapia</b>				
1. A lungo termine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- non necessaria terapia quotidiana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- farmaci anti-infiammatori: corticosteroidi a basse dosi per via inalatoria (200-500 mcg), disodiocromoglicato, nedocromile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- farmaci anti-infiammatori: corticosteroidi a dosi medio-alte per via inalatoria oppure:</li> <li>- farmaci anti-infiammatori: corticosteroidi a dosi medio-basse per via inalatoria + broncodilatatori a lunga durata per i sintomi notturni (<math>\beta_2</math>-adrenergici long-acting per via inalatoria preferibilmente rispetto a teofillina o antagonisti dei recettori dei leucotrieni) + corticosteroidi per via orale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- farmaci anti-infiammatori: corticosteroidi a dosi alte per via inalatoria (800-2000 mcg) + broncodilatatori a lunga durata (<math>\beta_2</math>-adrenergici long-acting per via inalatoria preferibilmente rispetto a teofillina o antagonisti dei recettori dei leucotrieni) + corticosteroidi per via orale</li> </ul>
2. Di emergenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>- broncodilatatori short-acting: <math>\beta_2</math>-adrenergici per via inalatoria quando necessario</li> <li>- L’uso di <math>\beta_2</math>-adrenergici short-acting &gt; 2 volte/sett (eccetto l’uso prima dell’esercizio) può indicare la necessità di un trattamento di controllo a lungo termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- broncodilatatori short-acting: <math>\beta_2</math>-adrenergici per via inalatoria quando necessario</li> <li>- L’uso di <math>\beta_2</math>-adrenergici short-acting giornaliero indica la necessità di un trattamento di controllo a lungo termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- broncodilatatori short-acting <math>\beta_2</math>-adrenergici per via inalatoria quando necessario</li> <li>- L’uso di <math>\beta_2</math>-adrenergici short-acting giornaliero indica la necessità di un trattamento di controllo a lungo termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- broncodilatatori short-acting: <math>\beta_2</math>-adrenergici per via inalatoria quando necessario</li> </ul>

FEV1: Volume di flusso espiratorio al 1° sec; PEF: Picco di flusso espiratorio

**Box 1:** Interventi non farmacologici per un controllo efficace dell'asma

**a. Controllo ambientale**

- valutazione di eventuali meccanismi scatenanti di tipo allergico;
- in presenza di un significativo sospetto effettuare test con allergeni;
- in caso di una dimostrata origine allergica attuazione di un adeguato controllo ambientale valutando l'opportunità di una immunoterapia.

**b. Identificazione di condizioni coesistenti che possono modificare l'andamento clinico**

- reflusso gastroesofageo;
- sinusite, poliposi nasale;
- farmaci (es: acido acetilsalicilico, antinfiammatori non steroidei, betabloccanti compresi quelli per uso topico oculare).

**c. Educazione del paziente e dei familiari**

- spiegazione delle basi fisiopatologiche dell'asma e dei meccanismi con cui agiscono i farmaci illustrandone gli eventuali effetti collaterali;
- precoce riconoscimento delle riacutizzazioni della malattia educando i pazienti con asma lieve-moderato e con frequenti esacerbazioni a monitorizzare la funzione respiratoria con misurazioni giornaliere del picco di flusso espiratorio (PEF);
- insegnamento della tecnica corretta di assunzione dei farmaci per via inalatoria con rivalutazione dell'esecuzione da parte del paziente ad ogni visita;
- automedicazione: sulla base di un programma terapeutico individuale il paziente deve essere in grado di gestire la malattia attraverso la redazione di diari clinici (tipo e frequenza dei sintomi, frequenza dell'uso di broncodilatatori e valori del PEF);
- educazione del paziente a un controllo autonomo delle crisi lievi spiegando quando è necessario richiedere aiuto.

In condizioni di normale assorbimento intestinale la somministrazione di questi farmaci per via orale e parenterale è equivalente (3). Sono utilizzati nella terapia cronica dell'asma quando, malgrado un regime terapeutico ottimale, si osservino frequenti recidive e ingravescenza dei sintomi.

L'utilizzo dei glicocorticoidi sistemici per lunghi periodi porta alla comparsa di numerosi effetti collaterali che comprendono la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, l'insorgenza di osteoporosi, di cataratta posteriore sottocapsulare, di iperglicemia, di glaucoma, di strie cutanee, di necrosi avascolari, di ritardi della crescita. L'utilizzo dei glicocorticoidi orali è andato rapidamente riducendosi con l'introduzione e la dimostrata efficacia dei glicocorticoidi inalatori (4,5).

I glicocorticoidi inalatori sono considerati attualmente il *caposaldo della terapia antiinfiammatoria dell'asma* (1,2,5). La distribuzione diretta sulle vie respiratorie di dosi relativamente basse di glicocorticoidi topicamente attivi e un elevato grado di inattivazione al primo passaggio epatico della quota di cortisonico deglutita determinano un indice terapeutico

(efficacia antiasmatica vs effetti avversi sistemici) notevolmente favorevole. Le evidenze suggeriscono che l'utilizzo precoce di glicocorticoidi inalatori può prevenire nel lungo periodo il declino della funzionalità polmonare conseguente a fibrosi bronchiale causata dall'infiammazione cronica non trattata.

**5.1.1 Dosaggio**

Il trattamento di un asma persistente con glicocorticoidi inalatori prevede dosi iniziali relativamente elevate per 4-8 settimane (1500 - 2000 mcg/die di beclometasone dipropionato o dosi equivalenti di altri steroidi), al fine di pervenire rapidamente ad un controllo ottimale della condizione. A ciò si fa seguire una graduale riduzione del dosaggio giornaliero fino alla dose più bassa efficace per un determinato paziente, in grado di mantenere il controllo raggiunto. In presenza di asma lieve-moderata la somministrazione giornaliera di dosi di mantenimento di 500 - 1000 mcg di beclometasone dipropionato o dosi equivalenti di altri steroidi, quali budesonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone, è di solito in grado di mantenere gli obiettivi

indicati nel documento linee guida GINA<sup>(\*)</sup>, quali la regressione dei sintomi, la normalizzazione della funzione respiratoria, la riduzione al ricorso e al bisogno, del broncodilatatore  $\beta_2$ -adrenergico per immediato sollievo dei sintomi e la riduzione delle riacutizzazioni.

### 5.1.2 Effetti sistemici

Anche se i glicocorticoidi inalatori utilizzati nel trattamento dell'asma bronchiale presentano un indice terapeutico favorevole, *il loro impiego a lungo termine può provocare effetti sistemici dose-dipendenti*. Esistono dimostrazioni sempre più consistenti che i più recenti glicocorticoidi di elevata potenza, quali il fluticasone propionato, mostrano un profilo meno favorevole di effetti sistemici, anche se questo può essere in parte compensato dalla possibilità di utilizzare dosi di mantenimento efficaci più basse (6). Tre diversi studi dose-risposta hanno evidenziato che, una volta corrette le differenze nella potenza topica, per dosi terapeuticamente equivalenti (in microgrammi) di budesonide e fluticasone (metà dose rispetto a budesonide), quest'ultimo presenta più intensi effetti sistemici, quantificabili in 1,5 volte superiore tramite misurazione con indici sensibili di soppressione surrenalica (7-9).

Tra gli effetti sistemici *l'osteoporosi* deve essere tenuta presente nelle *donne in menopausa*; è stato osservato in queste pazienti una riduzione della densità ossea correlata con la dose cumulativa e la durata del trattamento con glicocorticoidi. Il trattamento a lungo termine con glicocorticoidi per via inalatoria si associa inoltre con un maggior rischio di *cataratta* e, in modo meno evidente, di *glaucoma*. La comparsa di *strie cutanee* appare più frequente nei pazienti più anziani e si associa con la *soppressione ipotalamo-surrenalica*, costituendo quindi un elemento di allarme per la ricerca degli altri effetti collaterali. Riguardo infine agli effetti sfavorevoli locali, l'incidenza della *candidiasi orale* può essere ridotta facendo uso di spaziatori di ampio volume che limitano la deposizione del farmaco nell'orofaringe (6).

### 5.2 Cromoni

Il disodiocromoglicato e il nedocromile sono due farmaci antinfiammatori utilizzati nel trattamento dell'asma cronico strutturalmente differenti, ma con

(\*) GINA è l'acronimo di Global Initiative for Asthma, un'iniziativa progettata e realizzata in collaborazione tra il National Heart, Lung, and Blood Institute (USA) e l'OMS con l'obiettivo di aiutare operatori sanitari e pazienti a ridurre prevalenza, morbilità e mortalità da asma. Suoi compiti principali sono: preparare rapporti scientifici su prevenzione e trattamento dell'asma, incoraggiare la diffusione e l'adozione di tali rapporti, promuovere la collaborazione internazionale della ricerca sull'asma. Informazioni su GINA si trovano in Internet: <http://www.ginasthma.com>

proprietà simili. Essi sono rapidamente assorbiti nei polmoni e possiedono un'elevata sicurezza. *Agiscono fundamentalmente stabilizzando le membrane dei mastociti*.

Entrambi i farmaci non sono broncodilatatori, ma possiedono la capacità di inibire l'attivazione delle cellule infiammatorie e il rilascio di mediatori. Inibiscono la risposta immediata e ritardata indotta dagli allergeni, la broncocostrizione provocata dalle sostanze chimiche, dall'esercizio fisico e dall'aria fredda, e riducono la iperreattività bronchiale (10).

Entrambi i farmaci vengono *utilizzati nel trattamento dell'asma moderato* e sono *indicati a scopo preventivo* prima dell'esposizione a stimoli antigenici e prima dell'attività fisica. Il nedocromile (ma non il disodiocromoglicato) può avere un effetto di risparmio dei glicocorticoidi utilizzati per via inalatoria, e pertanto trova indicazione in quei pazienti in terapia cortisonica con scarso controllo della sintomatologia nei quali sarebbe indicato un aumento del dosaggio del cortisonico.

*Si sono dimostrati più efficaci nei pazienti con asma atopico e soprattutto nei bambini*.

Gli effetti collaterali dei cromoni sono rari e di scarsa importanza.

### 5.3. Farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Rappresentano il primo trattamento dell'asma bronchiale derivato dalla ricerca di un inibitore di un processo fisiopatologico specifico. I *leucotrieni* infatti hanno la proprietà di essere *potenti broncocostrittori* e di indurre risposte fisiopatologiche simili a quelle associate all'asma (edema tissutale, migrazione degli eosinofili e stimolazione della secrezione da parte delle cellule delle vie respiratorie).

Uno dei principali vantaggi offerto da questi farmaci è dato dalla loro attività per via orale che rende potenzialmente elevata la compliance alla terapia. La loro efficacia nel trattamento cronico dell'asma bronchiale è stata valutata in numerosi studi che hanno previsto periodi di osservazione variabili da 10 giorni a 6 mesi (11-13). La loro somministrazione orale migliora la funzione respiratoria, attenua i sintomi dell'asma, riduce la frequenza delle esacerbazioni della malattia che richiedono l'uso di glicocorticoidi per via orale, riduce l'uso di emergenza dei farmaci  $\beta_2$ -adrenergici e la dose dei glicocorticoidi per via inalatoria richiesti per mantenere il controllo della malattia (11).

Sebbene gli studi fino ad ora effettuati abbiano verificato come l'uso di questi farmaci determini una riduzione della dose di glicocorticoidi per via orale (11), *la loro efficacia non è stata confrontata ancora sufficientemente con il trattamento con cortisonici per via inalatoria* (14). Inoltre i dati della letteratura mostrano come il miglioramento del volume di flusso espiratorio al 1° sec. (FEV1) in risposta alla terapia con cortisonici

per via inalatoria sia superiore a quello ottenibile con i farmaci appartenenti a questa classe nei pazienti con asma persistente di grado lieve-moderato (1,11).

La loro recente introduzione (primi mesi del 1998) non ha ancora permesso di valutare compiutamente i possibili effetti collaterali. Sono segnalati sporadici quadri clinici di notevole gravità caratterizzati da eosinofilia, insufficienza cardiaca, vasculite eosinofila (sindrome di Churg-Strauss) interpretabili anche come dovuti a smascheramento di questa sindrome in seguito alla riduzione dei glicocorticoidi. Sono inoltre da valutare le possibili interferenze farmacologiche; zafirlucast inibisce ad esempio il metabolismo del warfarin.

In considerazione del ridotto numero di studi clinici di confronto tra questi farmaci e quelli della terapia tradizionale (11,14-16), la loro posizione nell'ambito delle linee guida terapeutiche internazionali non è stata ancora definita. Il loro impiego appare comunque indicato nei casi di asma persistente di moderata entità in cui la terapia tradizionale, correttamente eseguita, non abbia ottenuto risultati soddisfacenti e nella profilassi dell'asma da esercizio fisico.

#### 5.4 Agonisti $\beta_2$ -adrenergici

Agiscono determinando una broncodilatazione mediante stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici con produzione finale di AMP-ciclico e rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale; inoltre riducono il rilascio di mediatori infiammatori e migliorano la funzione mucociliare.

Gli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici sono i broncodilatatori più potenti e con maggior rapidità d'azione utilizzati nella pratica clinica (1,2). La disponibilità in differenti formulazioni (breve, intermedia e lunga durata d'azione) e in svariati sistemi di somministrazione (spray dosati, polveri inalatorie, soluzioni per la aerosolterapia e compresse orali) conferisce a questa classe di farmaci una grande versatilità d'utilizzo.

La via inalatoria è considerata la via di scelta poiché aumenta la selettività bronchiale di questi farmaci e consente il raggiungimento di una broncodilatazione massimale con effetti collaterali minimi rispetto ad altre modalità di somministrazione (1,2).

In conseguenza della loro rapida attività broncodilatatrice e broncoprotettiva (capacità di inibire o ridurre la broncostrizione indotta da vari stimoli), i  $\beta_2$ -adrenergici a breve durata d'azione sono i farmaci di scelta per le riacutizzazioni dell'asma e per prevenire l'asma indotto dall'esercizio fisico. Paradossalmente, la loro rapidità d'azione e la loro potente attività broncodilatatrice può portare, nell'utilizzo a lungo termine, ad un abuso da parte del paziente con un peggioramento del controllo della malattia se questi non vengono utilizzati in associazione con farmaci antinfiammatori. Perciò un aumento della frequenza di utilizzo

dei  $\beta_2$ -adrenergici da parte del paziente viene considerato come un indicatore di un inadeguato controllo della malattia che richiede una valutazione medica.

Gli effetti collaterali dei  $\beta_2$ -adrenergici comprendono tremori, tachicardia e ansietà; tuttavia questi effetti sono quasi del tutto assenti quando tali farmaci vengono somministrati per via inalatoria.

#### 5.5 Anticolinergici

Il capostipite di questa classe di farmaci è rappresentato dall'ipratropio bromuro.

Dopo somministrazione parenterale gli effetti dell'ipratropio sono simili a quelli dell'atropina. Essi comprendono broncodilatazione, tachicardia e inibizione della secrezione salivare. Una proprietà inattesa e terapeuticamente importante dell'ipratropio è rappresentata dalla relativa mancanza di influenza sulla funzione dell'epitelio ciliato bronchiale, in contrasto con la marcata inibizione del movimento ciliare e della clearance mucociliare indotte dall'atropina. Quando viene somministrato per via inalatoria, l'azione dell'ipratropio è limitata quasi esclusivamente al cavo orale e alle vie aeree. Questa selettività dipende dall'assorbimento molto scarso del farmaco a livello dei polmoni e del tratto gastrointestinale.

Rispetto ai  $\beta_2$ -adrenergici, la broncodilatazione prodotta dall'ipratropio nei soggetti asmatici si sviluppa più lentamente (sono necessari dai 60 ai 90 minuti per ottenere la massima dilatazione bronchiale) ed è di solito meno intensa. In alcuni pazienti con asma acuto l'ipratropio ha dimostrato di avere un effetto additivo con i  $\beta_2$ -adrenergici a breve durata d'azione. I trial clinici fino ad oggi condotti hanno dimostrato che l'utilizzo dell'ipratropio nella terapia dell'asma a lungo termine è di scarsa utilità (2,17).

#### 5.6 Teofillina

La teofillina è un farmaco che continua ad essere utilizzato nel trattamento dell'asma sia negli adulti che nei bambini. La teofillina è un broncodilatatore metilxantinico, che possiede anche effetti extrapolmonari, fra cui il miglioramento della contrattilità della muscolatura respiratoria. Ha un ristretto indice terapeutico; è efficace alla concentrazione sierica di 28-83 micromoli/L (5-15 microgrammi/ml) per cui risulta prudente monitorare periodicamente la teofillinemia tenendo conto che, a causa del metabolismo epatico, può essere influenzata da numerosi fattori (età, dieta, presenza di malattie, interazioni farmacologiche). Lo stato febbrile e una dieta con un elevato contenuto di carboidrati riducono il metabolismo della teofillina. Riguardo alle interazioni farmacologiche la fenitoina, il fenobarbitale, la carbamazepina e la rifampicina aumentano del 25% la clearance della teofillina, mentre i macrolidi, la cimetidina, la ciprofloxacina e i contraccettivi orali riducono la clearance della teofillina del 10-20%.

Altri effetti benefici della teofillina sono rappresentati dalla riduzione della fase precoce e tardiva della risposta agli allergeni, da un effetto di risparmio degli steroidi e da una migliorata tolleranza all'esercizio fisico. Rispetto ai  $\beta_2$ -adrenergici la teofillina presenta *una più lenta comparsa d'azione e un minor effetto broncodilatatore, per cui sembra essere meno utile per la terapia dell'asma acuto.*

La teofillina determina una serie di *effetti collaterali* dose correlati (nausea, vomito, disturbi del comportamento e del sonno, convulsioni, aritmie). Gli effetti gastrointestinali possono essere intollerabili per alcuni pazienti, anche per livelli sierici nel range terapeutico. I genitori e gli insegnanti di bambini in terapia con teofillina devono essere informati del fatto che la teofillina può essere responsabile di disturbi dell'apprendimento.

## 5.7 Farmaci in combinazione

### 5.7.1 $\beta_2$ -adrenergico - ipratropio bromuro

L'utilizzo della associazione di ipratropio bromuro con un  $\beta_2$ -adrenergico in un unico spray è stata oggetto di controversie.

Negli studi eseguiti negli anni passati, in cui si confrontava l'utilizzo della terapia in associazione (ipratropio + salbutamolo) in contrapposizione all'utilizzo del solo salbutamolo, i risultati sono stati contrastanti. Alcuni studi hanno evidenziato che la terapia in associazione presenta una maggiore efficacia rispetto alla sola terapia con  $\beta_2$ -adrenergici (18,19), altri studi non hanno evidenziato nessun beneficio o un modesto beneficio della terapia in associazione (20,21).

Questa discrepanza di risultati ha portato alla realizzazione di tre importanti trial, randomizzati, in doppio cieco, effettuati presso dipartimenti di medicina d'urgenza di Canada, Nuova Zelanda e Stati Uniti. Tali studi possiedono complessivamente il campione più numeroso di pazienti (>1000). Nonostante la grandezza del campione selezionato i tre studi non sono riusciti a dimostrare un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità respiratoria con la terapia in associazione rispetto alla sola terapia con salbutamolo (20-22).

Successivamente è stata condotta una analisi combinata dei tre studi allo scopo di valutare complessivamente i risultati (23). Questa analisi ha evidenziato che la terapia in associazione nell'asma acuto produce un miglioramento modesto della funzionalità respiratoria, ma riduce la necessità di trattamenti aggiuntivi e il rischio di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni. Tali dati comunque necessitano di ulteriori conferme.

La terapia in associazione si è invece dimostrata di *maggiore efficacia in bambini con asma acuto* rispetto alla sola terapia con  $\beta_2$ -adrenergici (24). Alcuni trial prospettici, randomizzati e controllati hanno riscontrato un *miglioramento statisticamente significativo della funzionalità respiratoria nei bambi-*

*ni* (18-24). Anche in questo caso i pazienti sottoposti a terapia associata avevano un minore numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni rispetto ai pazienti in terapia con il solo salbutamolo.

### 5.7.2. $\beta_2$ -adrenergici - glicocorticoidi

La terapia con  $\beta_2$  adrenergici e glicocorticoidi (salbutamolo + beclometasone), in un'unica associazione somministrata per via inalatoria, *non è stata sufficientemente valutata in letteratura.* Nonostante alcuni articoli dimostrino una superiorità in termini di funzionalità respiratoria, rispetto all'utilizzo dei singoli componenti (salbutamolo seguito dall'assunzione di beclometasone e viceversa), questi studi presentano un campione limitato di pazienti e non raggiungono una significatività statistica (25,26).

*L'utilizzo di formulazioni che combinano dosi prefissate di antinfiammatori con  $\beta_2$ -adrenergici non è in accordo con le raccomandazioni delle linee guida internazionali* (2), in quanto non consente un adeguamento posologico individualizzato, in particolare non consente l'utilizzo del dosaggio minimo efficace dei singoli farmaci.

## 6. Comportamento terapeutico

Il trattamento a lungo termine della malattia asmatica costituisce un importante problema in conseguenza della natura dinamica del processo patologico. L'obiettivo della terapia dell'asma cronico è di *mantenere un paziente asintomatico in una situazione di stabilità respiratoria con la migliore funzionalità polmonare possibile.*

Il trattamento farmacologico è *basato sulla gravità dell'asma.* Per raggiungere gli obiettivi della terapia sono stati sviluppati numerosi modelli terapeutici che si basano su una strategia "step by step" descritta in tabella 1.

## 7. La spesa per farmaci antiasmatici per via inalatoria

Nella tabella 2 si riporta la spesa nazionale complessiva (pubblica+privata) per farmaci antiasmatici inclusi nel Prontuario del Servizio Nazionale, somministrabili per via inalatoria, nel 1998 e nel 1999 (proiezione sulla base dei dati del 1° semestre 1999).

Complessivamente per questa categoria di farmaci si stima una spesa 1999 pari a 962 miliardi, con un incremento di 190 miliardi (+24.5%) rispetto all'anno precedente.

Nel 1999 i gruppi di farmaci a maggior incidenza di spesa risultano essere i glicocorticoidi (50,6%) e i  $\beta_2$ -adrenergici (34,7%), seguiti da associazioni di  $\beta_2$ -adrenergici e altri antiasmatici (8,8%), antiallergici (4,3%) e anticolinergici (1,7%).

Oltre il 62% dell'incremento registrato nel biennio '98 - '99 è imputabile ai glicocorticoidi (per tutti i principi attivi di questa categoria di farmaci si è osservato un aumento della spesa) e il 20,5% ai  $\beta_2$ -adrenergici (in cui si osserva una marcata prevalenza dei derivati a lunga durata d'azione).

## 8. Costo terapia degli antiasmatici per via inalatoria a più alta incidenza di spesa

Come sopra ricordato, glicocorticoidi e  $\beta_2$ -adrenergici contribuiscono alla spesa per farmaci antiasmatici inalatori per oltre l'85%. Nel grafico 1 vengono confrontati i costi mensili delle terapie con queste classi di farmaci.

In base alle differenti caratteristiche farmaco-cinetiche, i  $\beta_2$ -adrenergici sono classificati in 2 gruppi distinti: short-acting e long-acting. I  $\beta_2$  short-acting sono indicati esclusivamente per il trattamento dell'episodio asmatico acuto; il calcolo del costo si è basato sull'utilizzo di 2 dosi settimanali, come previsto dalle linee guida statunitensi (Practical guide for the diagnosis and

management of asthma, 1997-NIH) per il soggetto asmatico che utilizza correttamente i farmaci per il controllo preventivo. I  $\beta_2$  long-acting sono indicati nel controllo cronico dell'asma grave, in somministrazioni quotidiane. Per entrambi sono stati considerati i dosaggi minimi e massimi raccomandati in scheda tecnica. I  $\beta_2$  short-acting presentano un costo al dosaggio minimo inferiore a £ 1.000 per fenoterolo, salbutamolo e terbutalina, mentre il costo per dosaggio massimo può raggiungere £ 8.700 nel caso del salbutamolo; tra i  $\beta_2$  long-acting e per l'indicazione e i tempi sopra descritti, il formoterolo fa registrare una maggiore variabilità (da £ 20.400 a £ 78.000), mentre il salmeterolo, pur presentando un range di variabilità minore, si colloca ad un costo superiore (da £ 76.700 a £ 154.200).

Per il calcolo del costo mensile della terapia con glicocorticoidi, è stato considerato il dosaggio giornaliero minimo e medio raccomandato dalle recenti linee guida NIH. Come si può osservare il costo mensile è compreso tra £ 5.800 e £ 29.400 con beclometasone e tra £ 17.000 e £ 102.200 con fluticasone; budesonide e flunisolide si collocano a valori intermedi.

### DA RICORDARE

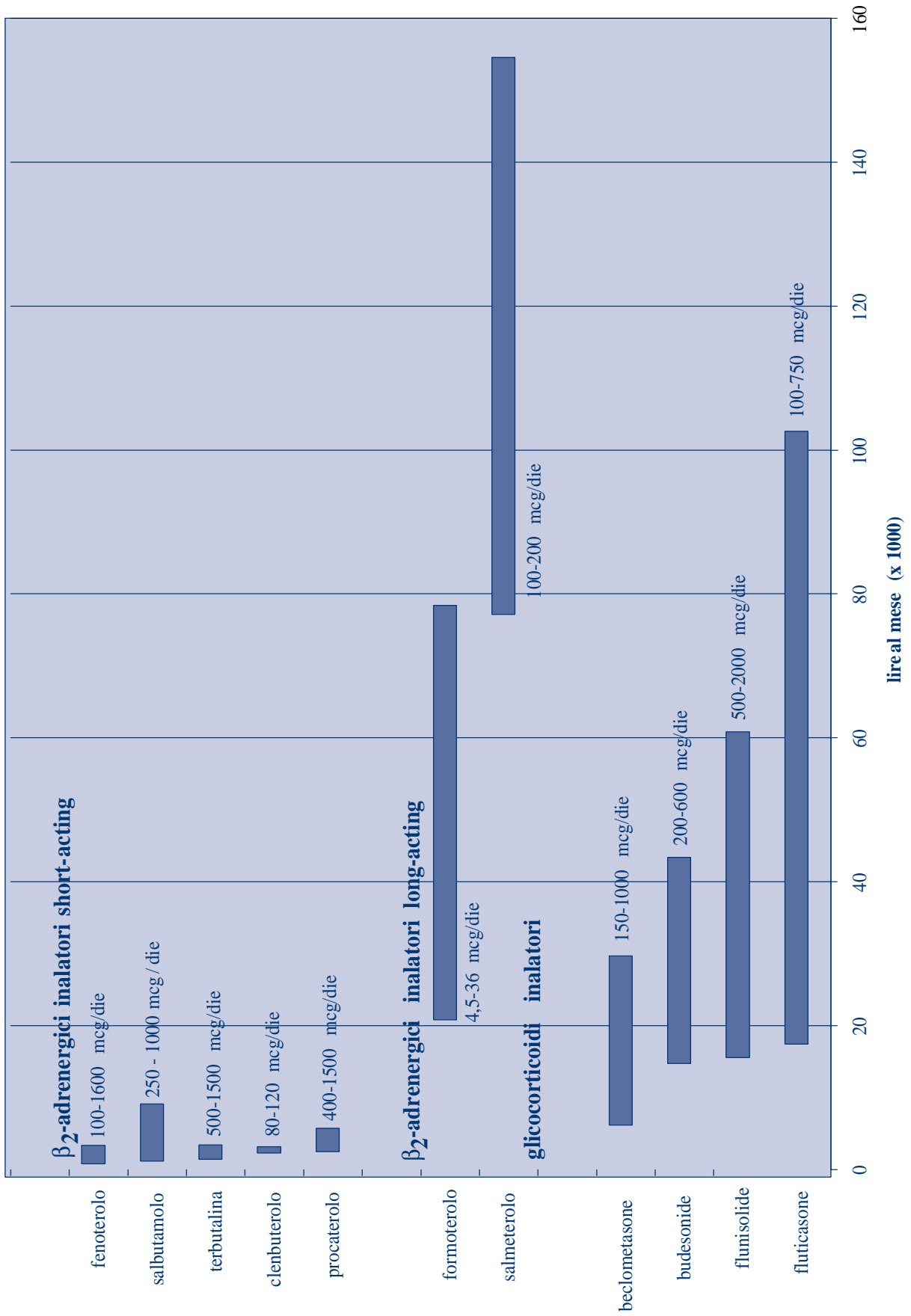
- *L'asma bronchiale è una malattia che riconosce come momento patogenetico fondamentale uno stato infiammatorio delle vie aeree*
- *La terapia farmacologica dell'asma deve essere sempre preceduta da un inquadramento clinico generale del paziente (situazione ambientale in cui vive, altre condizioni morbose)*
- *L'obiettivo della terapia dell'asma cronico è quello di mantenere un paziente asintomatico, in una situazione di stabilità respiratoria, con la migliore funzionalità polmonare possibile*
- *I glicocorticoidi inalatori sono attualmente il cardine della terapia antiinfiammatoria di mantenimento per tutti i pazienti ad eccezione di quelli con forme lievi*
- *I corticosteroidi devono essere iniziati a dosi elevate per poi passare al dosaggio minimo per via inalatoria che consenta di controllare i sintomi*
- *I glicocorticoidi per via inalatoria hanno un indice terapeutico favorevole; ciò nonostante, nella terapia a lungo termine, devono essere tenuti presenti possibili effetti collaterali*
- *Prima di iniziare una terapia di mantenimento con glicocorticoidi inalatori ad alte dosi è opportuno aggiungere un secondo farmaco ( $\beta_2$ -adrenergico long-acting o teofillinico o antagonista dei leucotrieni)*
- *I  $\beta_2$ -adrenergici a breve durata d'azione sono i broncodilatatori più potenti e devono essere usati per via inalatoria come "reliever" di prima scelta*
- *L'impiego giornaliero di  $\beta_2$ -adrenergici può determinare un deterioramento della sintomatologia in molti pazienti. Per questo si pone l'indicazione a una terapia antiinfiammatoria di mantenimento se l'impiego dei  $\beta_2$ -adrenergici è richiesto per più di tre volte la settimana (escludendo il loro uso per prevenire l'insorgenza dei sintomi indotti dall'esercizio)*
- *Gli anticolinergici inducono una broncodilatazione meno intensa e in tempi più lunghi rispetto ai  $\beta_2$ -adrenergici. Il loro utilizzo nella terapia dell'asma a lungo termine è di scarsa utilità*

<b>Tabella 2: Spesa degli antiasmatici per via inalatoria inclusi nel Prontuario del Servizio Sanitario Nazionale nel 1998 e nel 1999*</b>			
Principio Attivo	Spesa 1998 (mil)	Proiezione spesa 1999 (mil)	Δ % 99 vs 98
SALMETEROLO	144.944	152.218	+5,02
FORMOTEROLO	106.271	134.052	+26,14
SALBUTAMOLO	35.810	39.946	+11,55
FENOTEROLO	4.125	4.160	+0,85
TERBUTALINA	2.509	2.616	+4,26
PROCATEROLO	855	765	-10,53
CLENBUTEROLO	25	25	+0,00
REPROTEROLO	2	0	non val.
<b>Agonisti selettivi recettori β<sub>2</sub>-adrenergici</b>	<b>294.537</b>	<b>333.779</b>	<b>+13,32</b>
<b>Incidenza sul totale</b>	<b>38,1</b>	<b>34,7</b>	
SALBUTAMOLO + BECLOMETASONE	28.131	33.660	+19,65
SALBUTAMOLO + IPRATROPIO BROMURO	14.928	29.596	+98,26
FENOTEROLO + IPRATROPIO	9.432	10.643	+12,84
SALBUTAMOLO + SODIO NEDOCROMILE	9.135	10.438	+14,26
<b>β<sub>2</sub>-adrenergici ed altri antiasmatici</b>	<b>61.624</b>	<b>84.336</b>	<b>+36,86</b>
<b>Incidenza sul totale</b>	<b>8,0</b>	<b>8,8</b>	
FLUTICASONE	159.852	200.914	+25,69
BECLOMETASONE	118.706	147.282	+24,07
FLUNISOLIDE	54.397	93.507	+71,90
BUDESONIDE	35.148	45.049	+28,17
<b>Glicocorticoidi</b>	<b>368.101</b>	<b>486.750</b>	<b>+32,23</b>
<b>Incidenza sul totale</b>	<b>47,6</b>	<b>50,6</b>	
OSSITROPIO BROMURO	8.421	10.861	+28,98
IPRATROPIO BROMURO	4.317	5.065	+17,33
<b>Anticolinergici per aerosol</b>	<b>12.737</b>	<b>15.926</b>	<b>+25,04</b>
<b>Incidenza sul totale</b>	<b>1,6</b>	<b>1,7</b>	
SODIO NEDOCROMILE	28.576	33.966	+18,86
ACIDO CROMOGLICICO	7.335	7.727	+5,34
<b>Sost. antiallergiche, esclusi i corticosteroidi</b>	<b>35.911</b>	<b>41.692</b>	<b>+16,10</b>
<b>Incidenza sul totale</b>	<b>4,6</b>	<b>4,3</b>	
<b>TOTALE</b>	<b>772.910</b>	<b>962.480</b>	<b>+24,5</b>

\* Per il '99 è stata eseguita una stima sulla base dei dati del 1° semestre



**Grafico 1: Costi mensili della terapia antiastmatica a base di  $\beta_2$ -adrenergici e glicocorticoidi per via inalatoria (spiegazioni nel testo)**



**Bibliografia**

- 1) National Asthma Education Program. Expert panel report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda MD: Department of Health and Human Service 1997; NIH Publication N° 97: 4051
- 2) The British Guidelines on asthma management 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; **52**: S1-S21
- 3) Harrison BD et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma, without ventilatory failure. *Lancet* 1986; **1**: 181-4
- 4) Van Essen-Zandvliet EE et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta<sub>2</sub>-agonist on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**: 547-54
- 5) Kamada AK et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **155**: 1739-48
- 6) Lipworth BJ. Fortnightly review: modern drug treatment of chronic asthma. *BMJ* 1999; **318**: 380-4
- 7) Clark DJ et al. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. *Thorax* 1997; **52**: 55-8
- 8) Boorsma M et al. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur Respir J* 1996; **9**: 1427-32
- 9) Donnelly R et al. Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol. A dose response study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 1746-51
- 10) Brogden RN, Sorkin EM. Nedocromil sodium: an updated review of its pharmacologic properties and therapeutic efficacy in asthma. *Drug* 1993; **45**: 693-715
- 11) Drazen JM et al. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; **340**: 197-206
- 12) Reiss TF et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1213-20
- 13) Spector SL et al. Accolate Asthma Trialists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **150**: 618-23
- 14) Wenzel SE. Antileukotriene drugs in the management of asthma. *JAMA* 1998; **280**: 2068-9
- 15) Lewis JS. Newer asthma therapies. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 531-2
- 16) Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; **353**: 57-62
- 17) Gross NJ, Skorodin MS. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**: 856-870
- 18) Beck R et al. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; **107**: 605-8
- 19) O'Driscoll BR et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; **1**: 1418-20
- 20) Fitzgerald JM et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators versus nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997; **111**: 311-15
- 21) Karpel JP et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996; **110**: 611-16
- 22) Garret JE et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **100**: 165-70
- 23) Lanes SF et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; **114**: 365-372
- 24) Qureshi F et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1030-5
- 25) Hambleton G et al. Is the combination inhaler of salbutamol and beclomethasone dipropionate as effective as the some agents from separate inhalers in the management of childhood asthma? *Curr Med Res Opin* 1987; **10**: 548-54
- 26) Mc Donald C et al. Evaluation of the combination inhaler of salbutamol and beclomethasone dipropionate in the management of asthma. *Curr Med Res Opin* 1988; **11**: 116-22