

# Anti-inflammatory reliever: il nuovo paradigma di trattamento in tutti gli step dell'asma

## Anti-inflammatory reliever: the new treatment paradigm in all asthma steps



Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

### Parole chiave

Asma bronchiale • Trattamento farmacologico • Antiinfiammatori al bisogno

### Key words

Bronchial asthma • Pharmacological treatment • Anti-inflammatory reliever

Ricevuto il 23-8-2019.

Accettato il 9-9-2019.

## Riassunto

L'asma bronchiale è una delle patologie croniche più frequenti in tutto il mondo. Per ottenere un buon controllo dei sintomi, le linee guida internazionali raccomandano l'uso di una terapia regolare, principalmente gli steroidi inalatori (ICS), che sono considerati "controller" perché agiscono sull'infiammazione bronchiale, caratteristica fondamentale della malattia. I broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno sono considerati dei sintomatici, in grado di incidere solamente sui sintomi, senza ridurre il rischio futuro di riacutizzazioni. Nonostante la pubblicazione di molte linee guida internazionali, il controllo dell'asma in diversi Paesi non è ancora ottimale, anche perché i pazienti hanno una scarsa aderenza alla terapia, abbandonando gli ICS per usare al bisogno prevalentemente i broncodilatatori a breve durata d'azione. Questo comportamento "paradossale" può causare importanti effetti negativi: da un lato i pazienti che usano solamente sintomatici hanno un importantissimo rischio di attacco d'asma, dall'altro il sovradosaggio dei broncodilatatori può determinare importanti effetti collaterali, in particolare cardiaci. Questo paradosso è particolarmente evidente nella gestione degli stati più lievi della malattia, dove in passato non è stata presa in considerazione la componente infiammatoria dell'asma, suggerendo esclusivamente l'uso di broncodilatatori al bisogno che però non agiscono sull'infiammazione sottostante.

Le linee guida internazionali GINA hanno recentemente recepito l'inserimento di budesonide/formoterolo al bisogno nell'asma lieve, grazie agli *outcome* di efficacia e *safety* evidenziati dai due studi SYGMA recentemente pubblicati e condotti con la combinazione budesonide/formoterolo nell'inalatore *Turbohaler*<sup>®</sup>. In entrambi, i pazienti trattati al bisogno con budesonide/formoterolo hanno ridotto il rischio di attacco d'asma rispetto a coloro trattati solamente con terbutalina, ma soprattutto la strategia al bisogno ha ottenuto i medesimi risultati positivi rispetto a coloro che sono stati trattati regolarmente con budesonide.

È essenziale considerare che la strategia SMART (ICS/formoterolo al mantenimento e bisogno) in GINA 3-5 ha dimostrato di essere efficace e di ridurre il rischio di riacutizzazioni, sia rispetto al solo steroide inalatorio sia rispetto alla combinazione ICS/LABA + SABA al bisogno, perché usando in un solo inalatore la combinazione ICS/LABA a base formoterolo e budesonide si assicura da un lato il miglioramento dei sintomi, e, dall'altro, la riduzione delle riacutizzazioni, a fronte di una bassa dose di steroide che può essere in grado di controllare l'infiammazione della malattia.

Adesso i vantaggi clinici di questa combinazione farmacologica sono stati chiaramente dimostrati in tutti gli step GINA grazie ad un ampio programma di studi clinici.

## Summary

*Bronchial asthma is one of the most common chronic conditions worldwide. To achieve good symptom control, international guidelines recommend the use of regular therapy, mainly inhaled steroids (ICS), which are considered "controllers" because they act on bronchial inflammation, a fundamental characteristic of the disease. Short-acting bronchodilators on demand are considered to be able only to improve symptoms, without reducing the future risk of exacerbations. Despite the publication of many international guidelines, the control of asthma in different countries is still not optimal, also because the patients have a poor adherence to the therapy, stopping the ICS and using on demand mainly the short-acting bronchodilators. This "paradoxical" behavior can cause important negative effects: on the one hand, patients who only use symptomatic agents have a very important risk of asthma attack, on the other hand the overdosage of bronchodilators can cause important side effects, in particular cardiovascular. This paradox is particularly evident in the management of the mildest stages of the disease, where in the past the inflammatory aspect of asthma was not taken into consideration, suggesting only the use of bronchodilators as needed, that are ineffective on the underlying inflammation.*

*The GINA international guidelines have recently included budesonide/formoterol in mild asthma for outcomes of efficacy and safety highlighted by the two recently published SYGMA studies conducted with the*



Claudio Micheletto  
UOC di Pneumologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
piazzale Stefani, 1  
37126 Verona  
claudio.micheletto@univr.it

*budesonide/formoterol combination in Turbohaler® inhaler. In both, patients treated as needed with budesonide/formoterol reduced the risk of asthma attack compared to those treated only with terbutaline, but above all the strategy on demand obtained the same positive results compared to those who were treated regularly with budesonide.*

*It is essential to consider that the SMART strategy (ICS/formoterol on maintenance and on demand) in GINA 3-5 has been shown to be effective and to reduce the risk of exacerbations, compared to the inhaled steroid alone and compared to the ICS/LABA+SABA combination on demand, because using the combination ICS/LABA based on formoterol and budesonide in one inhaler, on the one hand ensures the improvement of symptoms, and on the other the reduction of exacerbations, compared to a low dose of steroid that can be able to control the inflammation of the disease.*

*Now the clinical advantages of this drug combination have been clearly demonstrated in all the GINA steps thanks to an extensive clinical trial program.*

L'asma bronchiale è una delle più comuni patologie croniche in tutto il mondo, con una prevalenza che è ancora in incremento in alcuni Paesi in via di sviluppo<sup>1</sup>. Attualmente colpisce complessivamente circa 300 milioni di pazienti<sup>2</sup>, tanto da rappresentare la malattia respiratoria con più elevata frequenza: nonostante la prevalenza vari da nazione a nazione e in funzione dell'età, circa il 10% dei bambini e il 5% degli adulti risultano affetti da tale patologia<sup>3</sup>. A conferma dell'elevato impatto sanitario e socio-economico, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che l'asma sia responsabile di circa 250.000 decessi all'anno e della perdita di 15 milioni di DALY (anni di vita aggiustati per la disabilità)<sup>4</sup>.

Nelle ultime decadi i tassi di mortalità si sono notevolmente ridotti<sup>5,6</sup>. Tuttavia, nonostante questi progressi, molte *survey* nazionali ed internazionali hanno dimostrato che il controllo dell'asma bronchiale è spesso inadeguato nella maggior parte dei casi<sup>7</sup>.

**In Italia solo il 10% della popolazione di asmatici ha dimostrato un buon controllo della sintomatologia, con una consistente limitazione nelle comuni attività quotidiane e un elevato accesso al Pronto Soccorso per riacutizzazioni.**

In Italia solo il 10% della popolazione di asmatici ha dimostrato un buon controllo della sintomatologia, con una consistente limitazione nelle comuni attività quotidiane e un elevato accesso al Pronto Soccorso per riacutizzazioni<sup>8</sup>.

Nonostante vi siano variazioni tra i vari Paesi, nelle *survey* internazionali è sempre evidente una consistente perdita di giornate lavorative e giornate scolastiche, ed il livello di controllo della malattia è molto lontano da quello che suggeriscono le linee guida. In particolare, risulta evidente che la sintomatologia asmatica è particolarmente presente anche negli stadi più lievi della malattia, dove generalmente il trattamento farmacologico regolare consente a tutti i pazienti di poter svolgere una vita praticamente normale<sup>9</sup>.

L'altro problema riguardante la gestione dell'asma bronchiale nella *real life* è l'aderenza al trattamento farmacologico. L'adesione alle terapie può essere definita

come il grado di corrispondenza tra l'uso di un farmaco e il regime di trattamento consigliato.

**La forma più frequente di non adesione ai trattamenti è rappresentata da una sottoutilizzazione cronica del farmaco.**

La forma più frequente di non adesione ai trattamenti è rappresentata da una sottoutilizzazione cronica del farmaco, per esempio l'assunzione di dosaggi notevolmente ridotti rispetto a quanto prescritto. Per quanto riguarda l'asma bronchiale, sospendere la terapia anti-infiammatoria per lunghi periodi e sotto-stimare i sintomi può determinare un insufficiente controllo della malattia e la necessità di ricorrere troppo spesso ai broncodilatatori al bisogno per il trattamento dei sintomi acuti.

Il paziente può anche mostrare un comportamento variabile nel tempo, con un uso del farmaco che varia dall'adesione completa (quando la malattia è sintomatica) al sottoutilizzo o al totale rifiuto dei farmaci (quando è asintomatica). In genere, questo tipo di paziente si rivela solo nel momento in cui è necessario trattare un episodio acuto, poiché in apparenza sembra aderire completamente al regime terapeutico prescritto. Alcuni pazienti che per il trattamento dei sintomi acuti fanno affidamento esclusivamente sugli agenti inalatori beta-agonisti sono maggiormente predisposti ad un uso eccessivo di farmaci durante le crisi di broncospasmo. Di conseguenza, il paziente continua a rimandare la richiesta di cure, oppure si possono verificare complicanze legate all'uso eccessivo dei  $\beta_2$ -agonisti *short-acting* (SABA)<sup>10</sup>.

Recentemente è stato ipotizzato che questi comportamenti e lo scarso controllo dei sintomi asmatici, anche nelle forme più lievi, possono essere attribuibili anche ad un numero di paradossi che sono presenti nei documenti di indirizzo internazionali<sup>11</sup>. Questi paradossi possono confondere il paziente, in particolare nella percezione di quale sia il trattamento più efficace e causare una scarsa aderenza al trattamento, in particolare un sotto-uso dei farmaci "controllers" (steroidi inalatori - ICS) ed un sovra-uso dei SABA<sup>12</sup>.

Il primo paradosso riguarda il consiglio, nell'asma lieve intermittente, di usare solamente un SABA al bisogno<sup>13</sup>. La contraddizione è evidente, visto che l'asma

bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, ma nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree<sup>13</sup>. Nonostante il relativo basso impatto dei sintomi in questi pazienti, l'infiammazione delle vie aeree, anche se variabile in intensità, è generalmente presente<sup>14</sup>.

**Gli steroidi inalatori hanno ripetutamente dimostrato di essere in grado di migliorare la sintomatologia e la funzionalità respiratoria, di ridurre le riacutizzazioni ed il consumo dei broncodilatatori al bisogno.**

Gli ICS hanno ripetutamente dimostrato di essere in grado di migliorare la sintomatologia e la funzionalità respiratoria, di ridurre le riacutizzazioni ed il consumo dei broncodilatatori al bisogno<sup>15,16</sup>.

È importante trattare quanto prima il paziente per evitare il peggioramento progressivo del quadro clinico-strumentale. Uno studio clinico ha dimostrato che il trattamento con ICS rallenta il declino del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore nel corso di 3 anni<sup>17</sup>. Nel gruppo placebo il declino del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore (indicatore della reversibilità dell'ostruzione) è risultato significativamente più rapido nei soggetti con riacutizzazioni gravi, rispetto ai soggetti che non riacutizzano. Un altro studio ha dimostrato che il trattamento con antiinfiammatorio steroideo, usato regolarmente, previene il declino del FEV<sub>1</sub> nei pazienti con riacutizzazioni gravi<sup>16</sup>.

La scarsa aderenza riguarda soprattutto l'uso degli ICS, che vengono sospesi da una elevata percentuale di pazienti. L'aderenza agli ICS è risultata negativamente correlata con il numero di visite nei dipartimenti di emergenza e con il numero di cicli di steroidi orali per

riacutizzazioni<sup>18</sup>. Ogni incremento del 25% della porzione di tempo senza trattamento con ICS ha determinato un raddoppio del tasso di ospedalizzazioni per riacutizzazioni dell'asma bronchiale<sup>18</sup>.

**Dati epidemiologici hanno dimostrato che l'asma lieve rappresenta oltre il 50% della popolazione di asmatici e riferiscono uno scarso controllo nella maggior parte dei casi.**

Anche se hanno pochi sintomi, i pazienti affetti da asma lieve sono il sottogruppo più numeroso. Dati epidemiologici hanno infatti dimostrato che l'asma lieve rappresenta oltre il 50% della popolazione di asmatici<sup>19</sup>, inoltre riferiscono uno scarso controllo nella maggior parte dei casi<sup>20</sup>, con almeno una severa riacutizzazione nell'anno precedente<sup>21</sup>, che può essere anche severa o fatale. Questi dati suggeriscono che vi sono molti bisogni non soddisfatti nel trattamento dell'asma bronchiale e anche per i pazienti con asma lieve, le linee guida internazionali raccomandano l'attenta valutazione dei rischi di riacutizzazioni esattamente con la stessa attenzione che si presta per il controllo dei sintomi.

Mentre il precedente documento GINA suggeriva come prima scelta un trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno (SABA) per i pazienti con asma lieve intermittente (*step* 1) ed una bassa dose di ICS usati regolarmente come approccio alternativo e per i pazienti con asma lieve persistente (*step* 2) una bassa dose di ICS, le attuali linee guida GINA, alla luce dei paradossi dell'asma e della recente pubblicazione degli studi SYGMA, hanno modificato l'approccio terapeutico suggerito che pertanto, in GINA 1 e 2, è così sintetizzato (Tabelle I e II):

a) il solo trattamento con SABA non è più raccomandato poiché pone i pazienti a un aumentato rischio di riacutizzazioni e di morte asma-correlata;

**Tabella I.** Differenze nelle opzioni terapeutiche raccomandate nello *step* 1 e nello *step* 2 tra GINA 2018 e GINA 2019.

	Opzioni controller	GINA 2018	GINA 2019
• <i>Step</i> 1 (Pazienti con sintomi < 2 volte al mese e nessun fattore di rischio per esacerbazioni)	Preferita	SABA al bisogno e nessun controller	Bassa dose di ICS/formoterolo al bisogno
	Altre opzioni	Bassa dose giornaliera di ICS	Bassa dose di ICS assunto ogni volta che viene usato il SABA*
• <i>Step</i> 2	Preferita	Bassa dose giornaliera di ICS	Bassa dose giornaliera di ICS Bassa dose di ICS/formoterolo al bisogno
	Altre opzioni	LTRA giornalieri Bassa dose giornaliera ICS/LABA	LTRA Bassa dose di ICS assunto ogni volta che viene usato il SABA* Bassa dose giornaliera ICS/LABA

SABA: Short-Acting  $\beta_2$  Agonista; LABA: Long-Acting  $\beta_2$  Agonista; ICS: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali leucotrieni

\* Questa strategia può comprendere una combinazione ICS/SABA in un singolo inalatore o in due inalatori separati (ICS + SABA).

**Tabella II.** Differenze nella terapia al bisogno tra GINA 2018 e GINA 2019.

	Opzione al bisogno	GINA 2018	GINA 2019
• Step 1-2	Preferita	SABA al bisogno	Bassa dose ICS/formoterolo al bisogno*
	Altre opzioni		SABA al bisogno
• Step 3-4-5	Preferita	SABA al bisogno	Bassa dose di ICS/formoterolo al bisogno**
	Altre opzioni	Bassa dose ICS/formoterolo al bisogno**	SABA al bisogno

SABA: *Short-Acting  $\beta_2$  Agonista*; ICS: corticosteroidi inalatori

\* Dati pubblicati solamente con budesonide/formoterolo.

\*\* La bassa dose ICS/formoterolo è la terapia al bisogno per i pazienti ai quali è stato prescritto budesonide/formoterolo o beclometasone/formoterolo come mantenimento ed al bisogno.

- b) trattamento di prima scelta in GINA 1: come *controller* e come *reliever*: terapia a basse dosi di ICS/formoterolo al bisogno;
- c) trattamento di prima scelta in GINA 2: come *controller*, accanto all'esistente terapia ICS a basse dosi quotidianamente, è stata inserita anche quella a base di basse dosi ICS/formoterolo al bisogno (come alternativa all'ICS); come *reliever*: ICS/formoterolo al bisogno. In generale, gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono considerati un trattamento alternativo, perché meno efficaci degli ICS, in particolare nella prevenzione delle riacutizzazioni. Attualmente quindi la combinazione ICS/formoterolo è considerata la terapia di prima scelta come *reliever* indipendentemente dallo step dell'asma (GINA 1-5).

**Attualmente la combinazione ICS/formoterolo è considerata la terapia di prima scelta come *reliever* indipendentemente dallo step dell'asma (GINA 1-5).**

Le linee guida internazionali propongono, dopo una corretta diagnosi e con un adeguato trattamento farmacologico, degli obiettivi particolarmente ambiziosi per la maggior parte dei soggetti asmatici: ottenere un buon controllo dei sintomi e mantenere normali livelli di attività; normalizzare la funzionalità respiratoria; minimizzare il rischio di esacerbazioni, la limitazione fissa delle vie aeree e gli effetti collaterali dei farmaci (Tabella III) <sup>5</sup>.

In questo scenario, diventa essenziale avere a disposizione dei trattamenti terapeutici in grado di garantire i suddetti *outcome* clinici e *goal* terapeutici nella regolare vita dei pazienti.

## Novità sul trattamento dell'asma lieve

Gli studi SYGMA recentemente pubblicati hanno cambiato l'approccio farmacologico nei confronti dell'asma bronchiale di grado lieve <sup>22, 23</sup>. Il primo è uno studio multicentrico, placebo-controllato, che ha arruolato un totale di 3.836 pazienti asmatici lievi <sup>22</sup>. Dopo 2-4 settimane di periodo di *run-in* durante il qua-

**Tabella III.** Obiettivi del trattamento farmacologico dell'asma bronchiale <sup>5</sup>.

• Ottenere un buon controllo dei sintomi
• Mantenere normali livelli di attività fisica
• Normalizzare la funzionalità respiratoria
• Minimizzare il rischio di esacerbazioni
• Ridurre il rischio di morte per asma
• Ridurre il rischio di limitazione fissa delle vie aeree
• Ridurre il rischio di effetti collaterali da farmaci

le hanno usato solamente la terbutalina al bisogno, i pazienti sono stati randomizzati in uno dei tre possibili trattamenti per 52 settimane:

- placebo due volte al giorno più terbutalina (0,5 mg) al bisogno (gruppo terbutalina);
- placebo due volte al giorno più budesonide (200  $\mu$ g)/formoterolo in associazione al bisogno (gruppo budesonide/formoterolo);
- budesonide 200  $\mu$ g regolare due volte al giorno e terbutalina al bisogno (gruppo budesonide).

In questo studio, per assicurare la migliore aderenza, è stato incluso un monitoraggio elettronico dell'inalatore e dei diari elettronici per la misura dei sintomi e del Picco di Flusso Espiratorio (PEF). Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti al momento dell'arruolamento erano simili nei tre gruppi di trattamento, inclusa l'età, il genere, il tempo dalla diagnosi di asma, il punteggio sintomatologico, la funzionalità respiratoria (FEV<sub>1</sub> % del teorico, reversibilità, misura del PEF), numero di riacutizzazioni nell'anno precedente lo studio. I risultati hanno dimostrato che l'associazione budesonide/formoterolo usata al bisogno è superiore alla terbutalina usata al bisogno per quanto riguarda l'obiettivo primario dello studio, vale a dire la percentuale media di settimane ben controllate di asma bronchiale registrate elettronicamente (*electronically recorded Well-Controlled Asthma Weeks - eWCAW*). I pazienti trattati con budesonide/formoterolo al bisogno e quelli trattati con budesonide regolarmente hanno poi avuto risultati simili per quanto riguarda la sintomatologia, misurata con il questionario ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire-5*), ed il miglioramento del FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore.

Per quanto riguarda le riacutizzazioni, budesonide/formoterolo usata al bisogno ha dimostrato un più basso tasso di riacutizzazioni rispetto alla terbutalina al bisogno, indipendentemente da livello di gravità.

**Budesonide/formoterolo usata al bisogno ha dimostrato un più basso tasso di riacutizzazioni rispetto alla terbutalina al bisogno, indipendentemente da livello di gravità.**

Per quanto riguarda questo importante aspetto, il tasso di esacerbazioni severe nel gruppo budesonide/formoterolo e nel gruppo budesonide è risultato sovrapponibile, ma la dose giornaliera di steroide inalatorio nel gruppo budesonide/formoterolo al bisogno è risultata del 17% del gruppo trattato con budesonide come mantenimento. L'aderenza ai trattamenti proposti non ha differito in modo significativo nei tre gruppi, ma è risultata molto più alta rispetto a quello che si verifica nella *real life*, in particolare per quanto riguarda gli ICS: la percentuale media delle dosi assunte è risultata di circa l'80%. Lo studio SYGMA1, in conclusione, ha dimostrato che l'associazione budesonide/formoterolo usata al bisogno nell'asma lieve è risultata superiore all'uso della sola terbutalina al bisogno sia per il controllo dei sintomi asmatici che per la riduzione del rischio di riacutizzazioni asmatiche. Inoltre, budesonide/formoterolo usata al bisogno è risultata simile a budesonide usata regolarmente per la riduzione del rischio di riacutizzazioni, ma con una sostanziale riduzione della dose quotidiana di ICS <sup>22</sup>.

Nello studio SYGMA2 <sup>23</sup>, dopo un periodo simile di *run-in* durante il quale usavano solamente la terbutalina al bisogno, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere:

- placebo due volte al giorno più budesonide/formoterolo (200/6 µg) al bisogno;
- budesonide (200 µg) due volte al giorno come terapia di mantenimento e terbutalina al bisogno.

In questo studio è stato elettronicamente registrato solo l'uso degli inalatori. L'*endpoint* primario ha investigato la non inferiorità di budesonide/formoterolo al bisogno rispetto al tasso annuale di riacutizzazioni severe. Nello studio SYGMA2 sono stati arruolati 4.215 asmatici lievi. Non vi erano differenze significative nelle caratteristiche basali demografiche o cliniche tra i due gruppi di trattamento.

I risultati hanno dimostrato che non vi sono differenze significative nel tasso annuale di riacutizzazioni severe tra i due gruppi, così come nel numero di pazienti con una riacutizzazione severa che ha determinato un accesso al Pronto Soccorso o una ospedalizzazione. Come nel SYGMA1, non si è verificata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nei confronti del trattamento *pre-trial* (bassa dose di ICS oppure antileucotrieno regolarmente con SABA al bisogno oppure solamente SABA al bisogno). L'aderenza ai trattamenti registrata elettronicamente per ciascun gruppo di trat-

tamento è risultata simile, rispettivamente del 64% e del 62%. La dose media di ICS giornaliera è risultata inferiore del 75% nel gruppo trattato con budesonide/formoterolo al bisogno rispetto a coloro che sono stati trattati con budesonide regolarmente. La funzionalità respiratoria ed i sintomi sono risultati leggermente inferiori in coloro che sono stati trattati con budesonide/formoterolo al bisogno, ma le differenze erano sotto la soglia della rilevanza clinica.

**Lo studio SYGMA2 ha dimostrato che budesonide/formoterolo usata al bisogno non è inferiore alla budesonide usata come terapia di mantenimento regolare rispetto alla riduzione del rischio di riacutizzazioni.**

In conclusione, lo studio SYGMA2 ha dimostrato che budesonide/formoterolo usata al bisogno non è inferiore alla budesonide usata come terapia di mantenimento regolare rispetto alla riduzione del rischio di riacutizzazioni. La strategia con budesonide/formoterolo al bisogno consente però di usare solo un quarto dello steroide inalatorio che prevede la strategia regolare <sup>23</sup>.

Una ulteriore conferma di questa strategia è arrivata dallo studio Novel-START, uno studio randomizzato a gruppi paralleli, di 52 settimane, che, coinvolgendo pazienti asmatici lievi adulti, ha voluto riflettere la pratica clinica quotidiana <sup>24</sup>. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- albuterolo (100 µg), 2 inalazioni al bisogno in caso di sintomi, tramite un classico inalatore spray (gruppo albuterolo);
- budesonide 200 µg tramite un *Turbohaler*<sup>®</sup> due volte al giorno più albuterolo al bisogno (gruppo budesonide);
- budesonide/formoterolo 200 µg/6 µg, una inalazione al bisogno (gruppo budesonide/formoterolo).

L'aderenza dei pazienti è stata monitorata con un dispositivo elettronico. Sono stati randomizzati complessivamente 668 pazienti, i tre gruppi di trattamento erano omogenei per dati demografici, funzionali e caratteristiche cliniche. Il tasso di esacerbazioni del gruppo budesonide/formoterolo è risultato significativamente più basso rispetto a coloro che assumevano solamente albuterolo al bisogno. Inoltre, il numero di riacutizzazioni non differiva significativamente da coloro che sono stati trattati regolarmente con budesonide. Il numero di riacutizzazioni severe è risultato inferiore nel gruppo budesonide/formoterolo rispetto sia al gruppo albuterolo (9 vs 23) sia al gruppo budesonide come mantenimento (9 vs 21). La dose media di budesonide è risultata sostanzialmente dimezzata nel gruppo budesonide/formoterolo rispetto al gruppo budesonide regolare (107 ± 109 µg rispetto a 222 ± 113 µg).

Questi studi hanno consentito di cambiare la strategia per l'asma lieve per la prima volta in 30 anni, come affermato all'interno delle stesse linee guida GINA. In-

nanzitutto, hanno confermato che anche un asmatico lieve, se trattato con un solo SABA al bisogno, presenta un consistente rischio di riacutizzazioni. Inoltre, quando aumenta l'infiammazione bronchiale, ciò determina un incremento dei sintomi del paziente, che usa con maggiore frequenza il SABA che gli è stato consigliato.

**Con un approccio che prevede ICS/formoterolo a basse dosi come farmaco al bisogno di prima scelta è possibile tenere sotto controllo i sintomi dell'asma e allo stesso tempo trattare l'infiammazione sottostante.**

Pertanto, con un approccio che prevede ICS/formoterolo a basse dosi come farmaco al bisogno di prima scelta è possibile tenere sotto controllo i sintomi dell'asma e allo stesso tempo trattare l'infiammazione sottostante, aiutando il paziente a controllare la sua patologia, ridurre il rischio di esacerbazioni ed evitare un sovradosaggio di ICS (Tabella IV).

## Uso dell'associazione ICS/formoterolo come *controller* e al bisogno

Tra i pazienti con asma persistente che rimangono non sufficientemente controllati nonostante l'uso dei corticosteroidi, le linee guida consigliano un approccio a "scalini", con una variazione progressiva della terapia che prevede l'incremento della dose di steroide oppure l'aggiunta di altri agenti farmacologici<sup>5</sup>. L'aggiunta di un LABA alla terapia steroidea ha dimostrato in diversi studi di essere l'opzione più efficace, in termini di riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni, di miglioramento della funzionalità respiratoria e della qualità di vita<sup>25-30</sup>. Quando ICS e LABA sono usati come terapia in grado di controllare la malattia, le dosi sono generalmente costanti, giornaliere, ed il paziente può usare un broncodilatatore a breve durata d'azione (SABA) al bisogno, per il pronto e immediato sollievo dei sintomi<sup>5</sup>. Visto che il formoterolo ha una rapida insorgenza d'azione<sup>31</sup>, è stato da tempo ipotizzato che l'uso combinato di ICS e formoterolo al bisogno, invece del SABA, possa fornire un immediato miglioramento dei sintomi ed anche un contemporaneo rilascio di una

dose aggiuntiva di ICS per evitare un deterioramento della sintomatologia, riuscendo così anche a ridurre il rischio di riacutizzazioni asmatiche.

**L'uso di una combinazione di ICS e LABA (budesonide/formoterolo) come terapia sia per il controllo della malattia che per l'uso al bisogno è associato ad un più basso rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso regolare degli ICS.**

L'uso di una combinazione di ICS e LABA (budesonide/formoterolo) come terapia sia per il controllo della malattia che per l'uso al bisogno, allo scopo di una immediata risoluzione dei sintomi, è stata denominata strategia SMART (*Single Maintenance And Reliever Therapy*), ed è risultata, in una recente meta-analisi, essere complessivamente associata ad un più basso rischio di riacutizzazioni confrontata con l'uso regolare degli ICS<sup>32</sup>. Questa revisione sistematica supporta l'uso di ICS e LABA sia come *controller* che come terapia al bisogno in pazienti asmatici con un'età superiore ai 12 anni, confrontando tale strategia con la stessa dose o una più elevata dose di ICS come monoterapia ed un SABA al bisogno<sup>32</sup>. L'efficacia della strategia SMART è primariamente basata su una valutazione composta che include le esacerbazioni che richiedono l'uso di corticosteroidi sistemici, le ospedalizzazioni e le visite in Pronto Soccorso<sup>33-42</sup>.

I seguenti studi hanno cambiato l'approccio terapeutico all'asma, introducendo l'innovativo concetto del ICS/LABA al mantenimento e bisogno. In particolare, sono stati tutti effettuati con budesonide/formoterolo nel *device Turbohaler*<sup>®</sup> (AstraZeneca).

Lo studio STEAM ha fornito la prima verifica che il controllo dei sintomi nell'asma lieve-moderata possa essere migliorato usando budesonide/formoterolo in un singolo inalatore sia per l'uso regolare che al bisogno<sup>35</sup>. Nei sei mesi di osservazione, 354 pazienti trattati con budesonide/formoterolo 80/4,5 µg 2 inalazioni al giorno più budesonide/formoterolo al bisogno (strategia SMART) hanno documentato un più basso punteggio sintomatologico, più giorni liberi da sintomi, e più giorni di controllo dell'asma confrontati con 342 pazienti trattati con budesonide 160 µg 2 inalazioni una volta al giorno con terbutalina al bisogno. La strategia SMART è risultata associata ad una riduzione del 54% del rischio di una severa riacutizzazione<sup>35</sup>.

**Tabella IV.** Numero di pazienti con  $\geq 1$  riacutizzazione severa e tasso annuo di riacutizzazioni negli studi SYGMA<sup>22 23</sup>.

	Terbutalina al bisogno	Budesonide/ formoterolo al bisogno	Budesonide terapia regolare
<b>Studio SYGMA1</b>			
• Pazienti con $\geq 1$ riacutizzazione - n. (%)	152 (11,9)	71 (5,6)	78 (6,1)
• Tasso annuo di riacutizzazioni severe	0,20	0,07	0,09
<b>Studio SYGMA2</b>			
• Pazienti con $\geq 1$ riacutizzazione - n. (%)		177 (8,5)	184 (8,8)
• Tasso annuo di riacutizzazioni severe		0,11	0,11

Nello studio STEP, 1.890 pazienti con asma da moderata a severa sono stati randomizzati per essere trattati per 12 mesi con budesonide/formoterolo 160/4,5 µg 2 inalazioni al giorno più budesonide/formoterolo al bisogno oppure con budesonide 160 µg 2 inalazioni una volta al giorno con terbutalina al bisogno<sup>34</sup>. Anche in questo studio la strategia SMART ha consentito un miglior controllo dell'asma, un miglioramento della funzionalità respiratoria, una riduzione dei sintomi notturni, del tempo alla prima riacutizzazione ed il rischio di una severa riacutizzazione del 39%<sup>34</sup>.

Lo studio STAY ha incluso 2.419 adulti e adolescenti e 341 bambini, che sono stati randomizzati per essere trattati per 12 mesi con budesonide/formoterolo 80/4,5 µg 2 inalazioni al giorno più budesonide/formoterolo al bisogno oppure con budesonide/formoterolo 80/4,5 µg 2 inalazioni una volta al giorno con terbutalina al bisogno, oppure con budesonide 320 due volte al giorno con terbutalina al bisogno<sup>33</sup>. Dopo un anno di trattamento, la strategia SMART ha ridotto il rischio e il tasso di severe riacutizzazioni del 45-47% e la necessità di usare corticosteroidi sistemici, oltre a migliorare i sintomi, i risvegli notturni e la funzionalità respiratoria<sup>33</sup>.

Lo studio COMPASS ha incluso 3.335 pazienti, randomizzati in tre bracci: salmeterolo/fluticasone 25/125 µg 2 inalazioni due volte al giorno con terbutalina al bisogno, budesonide/formoterolo 320/9 µg 1 inalazione due volte al giorno con terbutalina al bisogno e budesonide/formoterolo 160/4,5 µg 1 inalazione due volte al giorno più budesonide/formoterolo al bisogno (SMART)<sup>42</sup>. Lo studio ha avuto una durata di 24 settimane ed è andato a confrontare l'efficacia sul tempo alla prima riacutizzazione severa della strategia al mantenimento e al bisogno di budesonide/formoterolo verso la terapia di mantenimento con fluticasone/salmeterolo con SABA al bisogno.

**Lo studio COMPASS ha dimostrato un miglioramento significativo nel ritardare la prima riacutizzazione severa con una riduzione dell'hazard ratio del 33% per il braccio budesonide/formoterolo in regime SMART.**

Lo studio ha dimostrato un miglioramento significativo nel ritardare la prima riacutizzazione severa con una riduzione dell'hazard ratio del 33% per il braccio budesonide/formoterolo in regime SMART, oltre alla riduzione dell'assunzione di corticosteroidi<sup>42</sup>.

## Vantaggi della strategia SMART

Le linee guida GINA sottolineano gli obiettivi a lungo termine del trattamento farmacologico nell'asma bronchiale: controllo dei sintomi, normalizzazione della funzionalità respiratoria e delle normali attività, minimizzando il rischio di future riacutizzazioni, la limitazione

fissa delle vie aeree e degli effetti collaterali. L'uso di un singolo inalatore che contenga un LABA a rapida insorgenza (formoterolo) e un ICS a basso dosaggio (budesonide), sia come trattamento regolare che al bisogno, è efficace nel migliorare il controllo dell'asma<sup>43</sup> e nel ridurre le riacutizzazioni, che richiedono ospedalizzazioni e steroidi sistemici<sup>44-46</sup>. Per quanto riguarda la tollerabilità, numerosi studi che hanno utilizzato la strategia SMART hanno dimostrato di poter ridurre complessivamente il dosaggio degli ICS in confronto:

- all'uso di budesonide/formoterolo a dose fissa<sup>46 47</sup>;
- all'uso di un dosaggio più elevato di budesonide con SABA al bisogno<sup>35</sup>;
- alla migliore terapia convenzionale per l'asma bronchiale<sup>48</sup>.

## Conclusioni

Mentre in numerosi *trial* clinici randomizzati controllati si rileva che il controllo dell'asma bronchiale è ottenibile nella maggior parte dei pazienti, nelle osservazioni in *real life* si evidenzia, invece, che la percentuale di pazienti controllati è molto bassa, anche nelle forme più lievi della malattia.

**Nella pratica quotidiana il paziente abusa spesso del SABA, percepito come la "base" della terapia dell'asma, e sottoutilizza l'ICS.**

Nella pratica quotidiana il paziente abusa spesso del SABA, percepito come la "base" della terapia dell'asma, e sottoutilizza l'ICS.

Le precedenti linee guida GINA favorivano questo comportamento, visto che consigliavano un SABA come monoterapia nell'asma lieve-persistente, una contraddizione se si considera l'asma una malattia infiammatoria cronica, e come farmaco aggiuntivo negli step successivi.

Gli studi SYGMA hanno confermato che i pazienti trattati con un singolo SABA al bisogno sono comunque a rischio di riacutizzazioni, anche severe, ed hanno consentito di cambiare in modo radicale questo paradigma. Per la prima volta è stata infatti inserita la possibilità di trattare questi pazienti con formoterolo/budesonide al bisogno, una strategia che consente di ridurre significativamente le riacutizzazioni e di controllare la malattia, allo stesso modo dell'uso regolare di budesonide a basse dosi.

Del resto, precedenti studi consolidati e con ampia casistica avevano già dimostrato che una strategia adattabile, in questo caso con un uso regolare ed al bisogno di budesonide/formoterolo con lo stesso inalatore, era in grado di migliorare tutti gli *outcome* di un paziente asmatico riducendo complessivamente la dose dello steroide inalatorio.

Questa rivoluzione delle recenti linee guida GINA abbraccia quindi il concetto di "antinfiammatorio al bisogno", che ha come obiettivo il controllo dell'asma in

tutti i suoi stadi di gravità tramite un ICS/formoterolo al bisogno, come dimostrato da budesonide/formoterolo nel *device Turbohaler*<sup>®</sup>, mentre il SABA viene indicato come farmaco di seconda scelta.

**La rivoluzione delle recenti linee guida GINA abbraccia il concetto di “antinfiammatorio al bisogno”, che ha come obiettivo il controllo dell’asma in tutti i suoi stadi di gravità tramite un ICS/formoterolo al bisogno.**

È inoltre confermata la valenza dell’ICS/formoterolo come farmaco al mantenimento e al bisogno di prima scelta per gli step GINA 3-4-5, come da indicazioni ottenute in seguito agli studi pilota e registrativi effettuati con *Turbohaler*<sup>®</sup>, andando a rinforzare un utilizzo già affermato in pratica clinica.

## Bibliografia

- Kuruvilla ME, Vanijcharoenkam K, Shih JA, Lee Fee. *Epidemiology and risk factors for asthma*. *Respir Med* 2019;149:16-22.
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. *Economic burden of asthma: a systematic review*. *BMC Pulm Med* 2019;19:9-24.
- World Health Organization. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*. Geneva, World Health Organization 2007.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Global Strategy for asthma management and prevention, updated 2019*. www.ginasthma.org.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. *Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet* 2017;5:691-706.
- Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. *Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK*. *Eur Respir Rev* 2009;18:105-12.
- De Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, et al. *The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma*. *Allergy* 2003;58:221-8.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. *Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. *The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma*. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
- O’Byrne P, Jenkins C, Bateman E. *The paradoxes of asthma management: time for a new approach?* *Eur Respir J* 2017;50(3).
- Sadatsafavi M, Tavokoli H, Lynd L, FitzGerald JM. *Has asthma medication use caught up with the evidence? A 12-year population-based study of trends*. *Chest* 2017;151:612-8.
- Global Initiative for Asthma, update 2017*. www.ginasthma.org.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. *Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations*. *Allergy* 2007;65:591-604.
- Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. *Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma*. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.
- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al. *Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74.
- O’Byrne P, Pedersen S, Lamm CJ, et al. *Severe decline in lung function in asthma*. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:19-24.
- Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. *Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma*. *J All Clin Immunol* 2004;114:1288-93.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. *Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations*. *Allergy* 2007;62:591-604.
- Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, et al. *Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire*. *Respir Res* 2012;13:50.
- Price D, Fletcher M, van der Molen T. *Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey*. *NPJ Prim Care Resir Med* 2014;24:14009.
- O’Byrne P, FitzGerald M, Bateman ED, et al. *Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma*. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- Bateman ED, Reddel HK, O’Byrne PM, et al. *As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma*. *N Engl J Med* 2018;378:1877-97.
- Beasley R, Holiday M, Reddel HK, et al. *Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma*. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. *Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid*. *Lancet* 1994;344:219-24.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. *Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) international study group*. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
- Bouros B, Bachlitzanakis N, Kottakis J, et al. *Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma*. *Eur Respir J* 1999;14:627-32.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
- Bateman ED, O’Byrne PM, Busse WW, et al. *Once-daily fluticasone furoate/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus fluticasone furoate alone*. *Thorax* 2014;69:312-9.
- Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. *Addition of long-acting beta-2 agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14(4):CD005333.
- Clauzel AM. *Characteristics of bronchodilating activity of formoterol*. *Lung* 1990;168 suppl: 71-5.
- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. *Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2018;319:1485-96.

- <sup>33</sup> O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. *Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
- <sup>34</sup> Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. *Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma*. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
- <sup>35</sup> Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, et al. *Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial*. *Chest* 2006;129:246-56.
- <sup>36</sup> Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. *Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study*. *Clin Drug Investig* 2012;32:439-49.
- <sup>37</sup> Atienza T, Aquino T, Fernández M, et al. *Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy via Turbuhaler versus fixed-dose budesonide/formoterol plus terbutaline in patients with asthma: phase III study results*. *Respirology* 2013;18:354-63.
- <sup>38</sup> Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. *Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study*. *Lancet* 2006;368:744-53.
- <sup>39</sup> Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al; SMART Study Group. *Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
- <sup>40</sup> Hozawa S, Terada M, Hozawa M. *Comparison of the effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment on airway inflammation and small airway impairment in patients who need to step-up from inhaled corticosteroid monotherapy*. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:190-6.
- <sup>41</sup> Ställberg B, Ekström T, Neij F, et al; SHARE trial group. *A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma*. *Respir Med* 2008;102:1360-70.
- <sup>42</sup> Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. *Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations*. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
- <sup>43</sup> Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. *Overall asthma control: the relationship between current control and the future risk*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
- <sup>44</sup> Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
- <sup>45</sup> Cates CJ, Karner C. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
- <sup>46</sup> FitzGerald JM, Sears MR, Bolet L-P, et al. *Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduce asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicenter Canadian study*. *Can Respir J* 2003;10:427-34.
- <sup>47</sup> Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, et al. *Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing*. *Int J Clin Pract* 2003;57:656-61.
- <sup>48</sup> Louis R, Joos G, Michils A, et al. *A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs conventional best practice in asthma management*. *Int J Clin Pract* 2009;63:1479-88.

L'Autore dichiara di avere avuto rapporti di finanziamento con GlaxoSmithKline, Novartis, Menarini, Laboratori Guidotti.