

La triplice terapia in un unico inalatore (SITT) nell'asma

Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma

Marcello Cottini¹, Carlo Lombardi², Francesco Menzella³

¹ Specialista in Malattie Apparato Respiratorio, Allergologia e Immunologia Clinica, Libero professionista, Bergamo; ² Unità Dipartimentale di Allergologia, Immunologia Clinica e Pneumologia, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia; ³ UOC Pneumologia Distretto di Asolo, AULSS 2 Marca Trevigiana

Riassunto

Un numero significativo di pazienti asmatici rimane non controllato nonostante il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e broncodilatatori β_2 adrenergici a lunga durata d'azione (LABA). La triplice terapia con un singolo inalatore (SITT) offre una nuova opzione terapeutica sicura ed efficace per i pazienti con asma non controllato con ICS/LABA a dosi medio-alte.

Parole chiave: triplice terapia con un singolo inalatore (SITT), asma non controllato, terapia extrafine

Summary

Many asthmatic patients remain uncontrolled despite treatment with inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β_2 adrenergic bronchodilators (LABA). Triple therapy with a single inhaler (SITT) offers a new, safe, and effective treatment option for patients with uncontrolled asthma with mid to high-dose ICS/LABA.

Key words: triple therapy with a single inhaler (SITT), uncontrolled asthma, extrafine therapy

Inquadramento

Un numero significativo di pazienti asmatici rimane non controllato nonostante il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e broncodilatatori β_2 adrenergici a lunga durata d'azione (LABA)¹, anche in presenza di buona aderenza terapeutica e di corretta esecuzione della terapia inalatoria². L'asma non controllato ha un impatto decisamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi sanitari, diretti e indiretti; inoltre, i pazienti con asma non controllato assumono spesso ICS ad alte dosi e corticosteroidi per via orale, con effetti collaterali talora significativi³.

Contenuto

L'aggiunta di agenti anti-muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) può migliorare la gestione dell'asma nei pazienti non controllati da ICS/LABA⁴, indipendentemente da età, sesso, BMI, età di esordio e durata della malattia, storia di fumo e allergia respiratoria, FEV₁, reversibilità, etnia, livelli di IgE ed eosinofili ematici⁵. Alcuni lavori hanno evidenziato significative interazioni sinergiche tra le molecole di ICS, LABA e LAMA, che supportano il razionale della combinazione di queste tre diverse classi di farmaci nel trattamento dell'asma⁶. Il documento di indirizzo GINA 2023 raccomanda di aggiungere un LAMA nei pazienti di età ≥ 18 anni che, nonostante l'aderenza ai LABA per via inalatoria combinati con ICS a medio o alto dosaggio, presentano sintomi o riacutizzazioni⁷. Fino a pochi mesi orsono, l'aggiunta

Ricevuto/Received: 29/05/2023
Accettato/Accepted: 19/06/2023

Corrispondenza

Marcello Cottini

Specialista in Malattie Apparato Respiratorio, Allergologia e Immunologia Clinica Libero professionista, via Borgo Palazzo 116, 24125 Bergamo
cottinimarcello@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Cottini M, Lombardi C, Menzella F. La triplice terapia in un unico inalatore (SITT) nell'asma. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:127-129. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-696>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

di un LAMA alla terapia con ICS/LABA era disponibile per i soggetti asmatici solo sotto forma di terapia con multipli inalatori (MITT, cioè triplice terapia “aperta”), di solito con dispositivi diversi o con differenti dosaggi. Studi osservazionali hanno però evidenziato una scarsa aderenza alla terapia nei pazienti asmatici che utilizzano più di un inalatore⁸. Uno studio condotto in Belgio ha inoltre riscontrato, nei pazienti in MITT, un controllo non ottimale, frequenti riacutizzazioni e, aspetto sicuramente preoccupante, il rischio di interruzione della terapia con ICS/LABA e quindi di prosecuzione del trattamento esclusivamente con il LAMA⁹. Negli ultimi anni, formulazioni a base di ICS, LABA e LAMA in un unico inalatore (SITT) sono state valutate in pazienti con asma non controllato; gli studi hanno evidenziato una superiore efficacia, rispetto all’associazione ICS/LABA, nel migliorare la funzione polmonare¹⁰⁻¹² e nel ridurre le riacutizzazioni gravi¹⁰. Esistono alcune differenze nei risultati ottenuti tra le diverse combinazioni di SITT¹³, dovute ai diversi agenti farmacologici, alle loro combinazioni e/o ai sistemi di somministrazione. Finora sono state approvate differenti SITT dalle agenzie regolatorie dei farmaci; una è attualmente disponibile in Italia, con due dosaggi di steroide inalatorio che offrono una maggiore flessibilità e consentono un trattamento più personalizzato. Importante peculiarità di questa SITT è la formulazione *extrafine*: negli ultimi anni è emerso infatti il ruolo assai rilevante della disfunzione delle piccole vie aeree (SAD) nel mancato controllo dell’asma, soprattutto nei pazienti in step GINA 4-5^{14,15}, e pertanto la SAD viene attualmente considerata un importante “treatable trait”⁵. La formulazione *extrafine* rilascia particelle di farmaco dal ridotto diametro aerodinamico di massa media, consentendo una ottimale deposizione del farmaco inalatorio anche nelle vie aeree periferiche¹⁶, dove sono state evidenziate significative interazioni sinergiche tra le molecole di ICS, LABA e LAMA⁶. La SITT *extrafine* è risultata particolarmente efficace, in termini di miglioramento della funzione respiratoria e di riduzione delle riacutizzazioni, nei pazienti con limitazione al flusso aereo persistente (PAL) e nei soggetti con maggior reversibilità post-broncodilatatore¹⁷. Una analisi post hoc degli studi TRIMARAN e TRIGGER ha inoltre evidenziato che la triplice terapia per via inalatoria con BDP/FF/G (beclometasone/formoterolo/glicopirronio bromuro) *extrafine* riduce significativamente i picchi stagionali di riacutizzazioni moderate e gravi¹⁸. Una recente revisione sistematica ha concluso, non sorprendentemente, che il dosaggio di ICS nella SITT rappresenta un fattore discriminante per il trattamento dei pazienti con storia di riacutizzazioni moderate o gravi¹³. La SITT presenta l’indiscutibile vantaggio di migliorare l’aderenza al trattamento riducendo il numero di dispositivi inalatori necessari per la terapia di mantenimento e di

ridurre gli errori di dosaggio e di utilizzazione, nonché l’interruzione selettiva di singole terapie antiasmatiche⁹. Inoltre, dal punto di vista farmaco-economico e del rapporto costi/efficacia, la SITT *extrafine* a medio e ad alto dosaggio di ICS consente di ridurre i costi rispetto alla terapia con ICS/LABA *extrafine* a medio e ad alto dosaggio e, ad alte dosi di ICS, appare anche una strategia significativamente meno costosa rispetto alla triplice terapia aperta con beclometasone/formoterolo ad alte dosi + tiotropio¹⁹. Infine, il rapporto efficacia/rischio complessivamente favorevole ha importanti implicazioni nella pratica clinica. La SITT appare infatti caratterizzata da un favorevole profilo di sicurezza e da pochi potenziali effetti avversi²⁰.

Implicazioni applicative

Concludendo, la triplice terapia con un singolo inalatore offre una nuova opzione terapeutica, sicura ed efficace, per i pazienti con asma non controllato con ICS/LABA a dosi medio-alte. Alcuni spunti dal risvolto pratico sono sintetizzati nei seguenti *key messages*:

- pur ricordando che i livelli di eosinofili ematici non sembrano influenzare l’efficacia della SITT *extrafine* nel ridurre le riacutizzazioni moderate e gravi¹⁸, la SITT con dosaggio medio di ICS va sicuramente valutata nei pazienti che presentano bassi *biomarker* di flogosi “T2” come alternativa, più sicura ed efficace, agli alti dosaggi di ICS/LABA¹³;
- in pazienti non controllati da ICS/LABA, la SITT *extrafine* con dosaggio medio e alto di ICS appare particolarmente indicata in presenza di PAL e picchi stagionali di riacutizzazioni^{17,18};
- il recente riconoscimento della disfunzione delle piccole vie aeree (particolarmente evidente negli step 4-5 GINA) come “treatable trait” nella terapia dell’asma, supporta l’utilizzo di una SITT *extrafine*;
- nei pazienti ben controllati da ICS/LABA ad alto dosaggio di ICS, ma a rischio di effetti collaterali da steroidi inalatori, una SITT a medio dosaggio di ICS può rappresentare una alternativa più sicura¹³;
- diverse Società Scientifiche nazionali suggeriscono di valutare la risposta alla SITT ad alto dosaggio di ICS nei pazienti con endotipo infiammatorio “T2 high”, non controllati da ICS/LABA ad alto dosaggio, prima di iniziare un trattamento con steroidi per via orale o con agenti biologici¹³;
- nella pratica clinica appare comunque necessario considerare con attenzione diversi importanti fattori legati al paziente, tra cui l’aderenza alla terapia prescritta e la sua corretta esecuzione, e stabilire adeguatamente la collocazione ottimale della SITT all’interno delle linee guida terapeutiche esistenti.

Bibliografia

- 1 Zhang S, White J, Goolsby Hunter A, et al. Suboptimally controlled asthma in patients treated with inhaled ICS/LABA: prevalence, risk factors, and outcomes. *NPJ Prim Care Respir Med* 2023;33:19. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00336-9>
- 2 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-844. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0330c>
- 3 Chen W, Sadatsafavi M, Tran TN, et al. Characterization of patients in the international severe asthma registry with high steroid exposure who did or did not initiate biologic therapy. *J Asthma Allergy* 2022;15:1491-1510. <https://doi.org/10.2147/jaa.s377174>
- 4 Casale TB, Foggs MB, Balkissoon RC. Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:557-568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.015>
- 5 Cazzola M, Braido F, Calzetta L, et al. The 5T approach in asthma: triple therapy targeting treatable traits. *Respir Med* 2022;200:106915. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106915>
- 6 Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol* 2020;177:1150-1163. <https://doi.org/10.1111/bph.14909>
- 7 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Main-Report_FINAL_23_05_21-WMS.pdf (2023)
- 8 Busse WW, Abbott CB, Germain G, et al. Adherence and persistence to single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2904-2913.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.010>
- 9 Baan EJ, Hoeve CE, De Ridder M, et al. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: a cohort analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2021;71:102074. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102074>
- 10 Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
- 11 Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al.; IRIDIUM trial investigators. Once-daily, single-inhaler mometasone-iodacaterol-glycopyrronium versus mometasone-iodacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1000-1012. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30190-9)
- 12 Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma: a double-blind, randomised, phase IIIA trial (CAPTAIN study). *Lancet Respir Med* 2021;9:69-84. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30389-1)
- 13 Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: systematic review and practice implications. *Allergy* 2022;77:1105-1113. <https://doi.org/10.1111/all.15076>
- 14 Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al.; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019;7:402-416. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30049-9)
- 15 Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Clinical characterization and predictors of IOS-defined small-airway dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:997-1004.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.040>
- 16 Usmani OS, Baldi S, Warren S, et al. Lung deposition of inhaled extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide in healthy volunteers and asthma: the STORM study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2022;35:179-185. <https://doi.org/10.1089/jamp.2021.0046>
- 17 Singh D, Virchow JC, Canonica GW, et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J* 2020;56: 2000476. <https://doi.org/10.1183/13993003.00476-2020>
- 18 Papi A, Virchow JC, Singh D, et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:262-265.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.007>
- 19 Orlovic M, Magni T, Lukyanov V, et al. Cost-effectiveness of single inhaler extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with uncontrolled asthma in England. *Respir Med* 2022;201:106934. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106934>
- 20 Rogliani P, Cavalli F, Chetta A, et al. Potential drawbacks of ICS/LABA/LAMA triple fixed-dose combination therapy in the treatment of asthma: a quantitative synthesis of safety profile. *J Asthma Allergy* 2022;15:565-577. <https://doi.org/10.2147/jaa.s283489>