ACCADEMIA di
ALTA FORMAZIONE CLINICA
per MEDICI del TERRITORIO

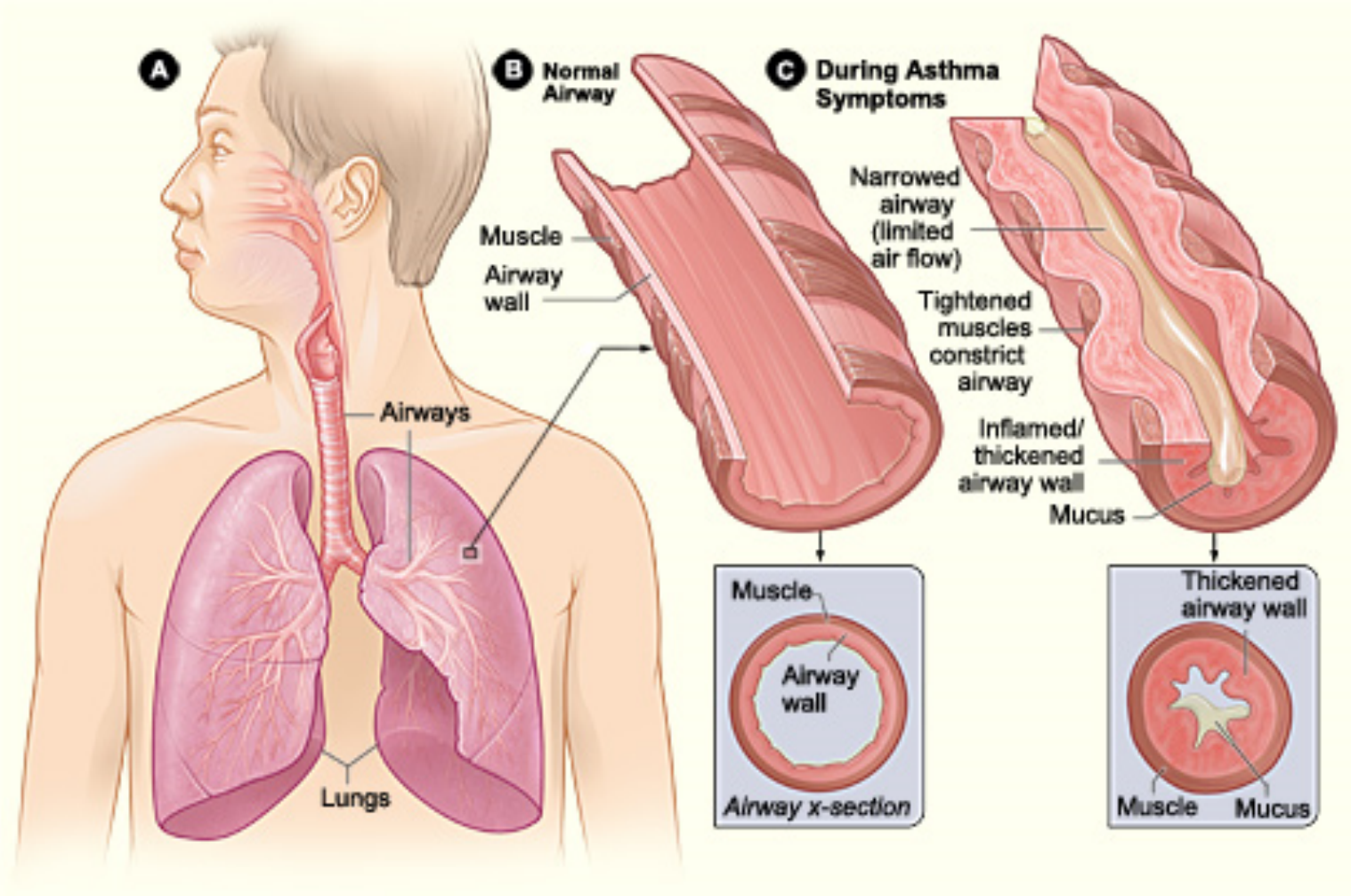
MILANO | 2023

1 aprile

TERAPIA INALATORIA

Dott. Jan Walter Schroeder

L’asma è una patologia infiammatoria



L’asma è una patologia eterogenea caratterizzata da[1]:

1) **Infiammazione cronica**
2) **Sintomi respiratori** che variano nel tempo e in intensità
3) **Variabile limitazione al flusso espiratorio**

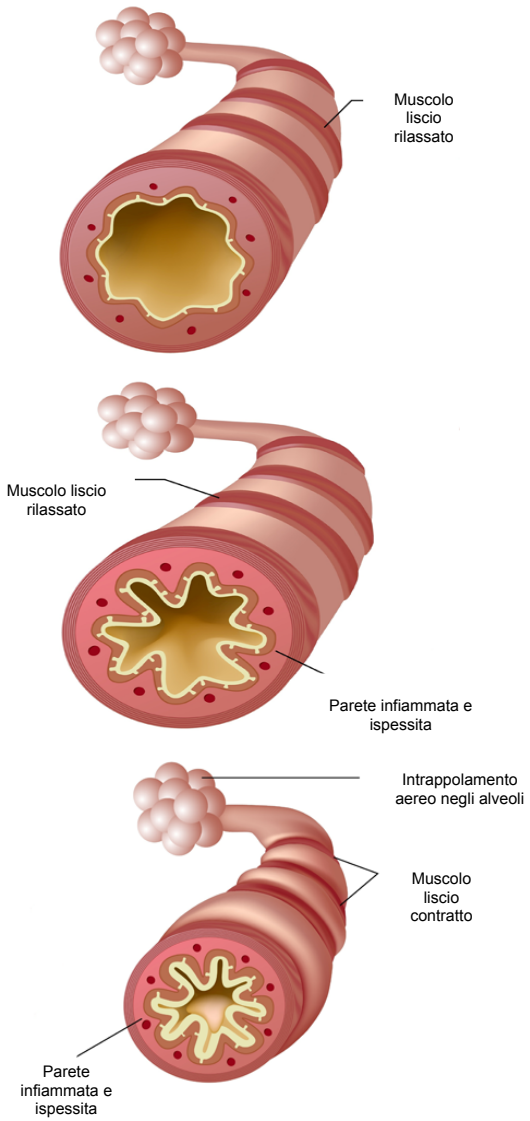
1) Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell’Asma (Aggiornamento 2019)
2) Immagine: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Asthma/Asthma_WhatIs.html

L’infiammazione è al centro dei sintomi e delle riacutizzazioni[1]

Nei pazienti con asma le vie respiratorie possono diventare iper-reattive nei confronti di agenti irritanti quali il fumo di sigaretta, l’aria fredda o secca o gli allergeni[1,2]

In asma, le vie respiratorie sono spesso infiammate. Alcuni fattori scatenanti possono causare costrizione delle vie aeree provocando riacutizzazioni (attacchi d’asma)[1,2]

Durante una riacutizzazione, i muscoli intorno ai bronchi e bronchioli si contraggono, il rivestimento delle vie aeree si ispessisce e può essere prodotto del muco che occlude lo spazio per il passaggio dell’aria. Tutto ciò si traduce in un’aumentata difficoltà nel respirare.[1,2]



Adapted from Lynn SJ, et al. Am Nurse Today 2015;10:49–51[3]

1. Up to Date. Patient education: Asthma in adults (The Basics). Available from: https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-adults-the-basics. Accessed September 21, 2018. 2. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: 3. Lynn SJ, Kushto-Reese K. Am Nurse Today 2015;10:49–51

L’asma è un problema globale

Nel mondo ci sono circa 339 milioni di pazienti che soffrono di asma[1]

Ogni anno si registrano 176 milioni di riacutizzazioni [1]

Le riacutizzazioni per asma sono pericolose e significative per i pazienti → un terzo dei pazienti ha riferito di aver avuto una riacutizzazione talmente grave da aver pensato che la propria vita fosse in pericolo.[1]

Nel 2015, solo in UK,
si sono contate per asma:[2]

70888 ospedalizzazioni
1428 morti

1. Sastre J, et al. *World Allergy Organ J.* 2016;9:13; 3. Asthma UK. http://www.asthma.org.uk/get-involved/campaigns/data-visualisations/. Accessed 12 March 2019.

Global Initiative for Asthma (GINA) valuta l'asma sulla base della sua gravità e del grado di controllo[1]

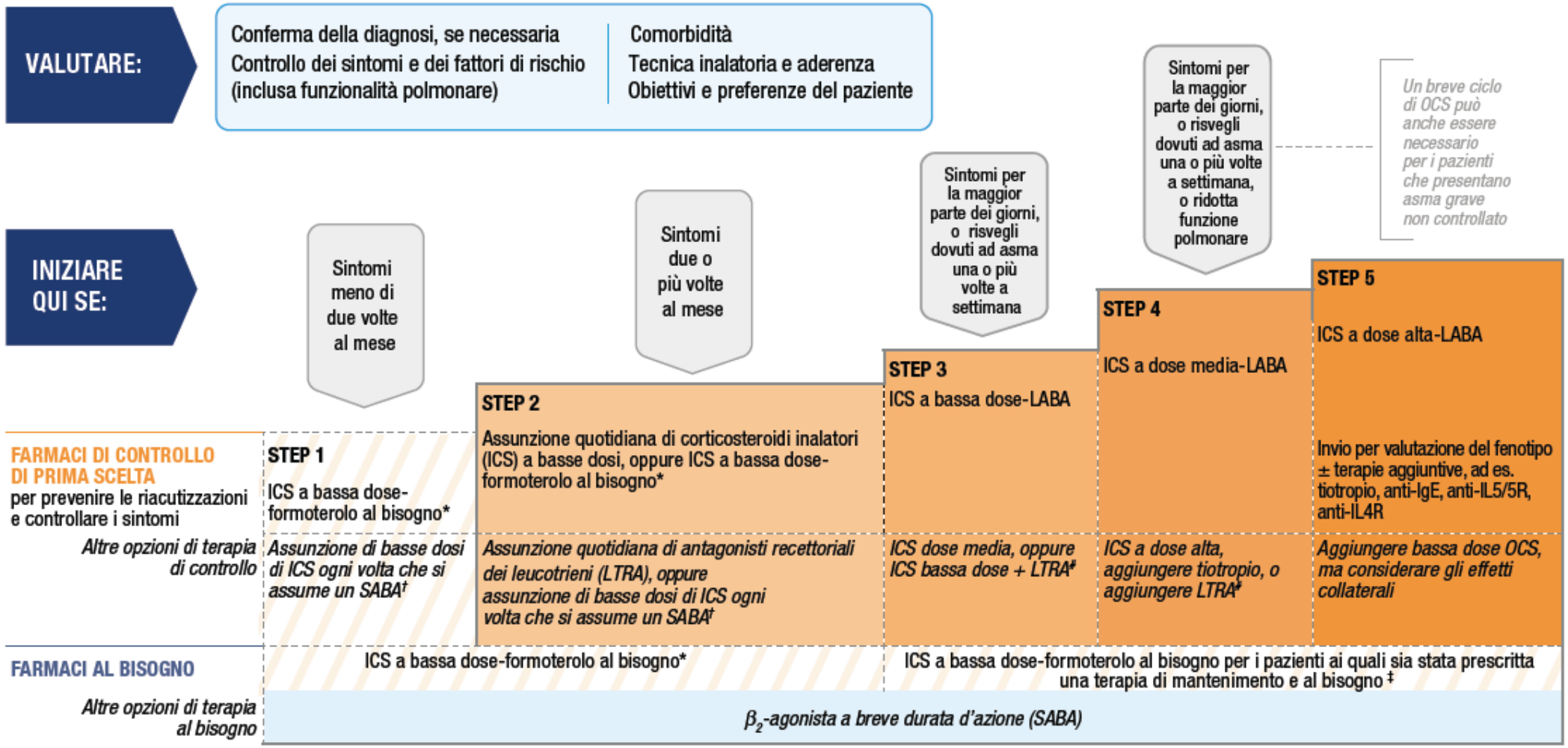
LA GRAVITÀ DELL'ASMA[1]

viene valutata in modo retrospettivo, sulla base del livello di trattamento necessario a controllare i sintomi e le riacutizzazioni

IL CONTROLLO DELL'ASMA[1]

viene definito come l'entità delle manifestazioni di asma osservate nel paziente oppure ridotte/eliminate dal trattamento

SELEZIONARE IL TRATTAMENTO DI CONTROLLO INIZIALE IN ADULTI E ADOLESCENTI CON DIAGNOSI DI ASMA



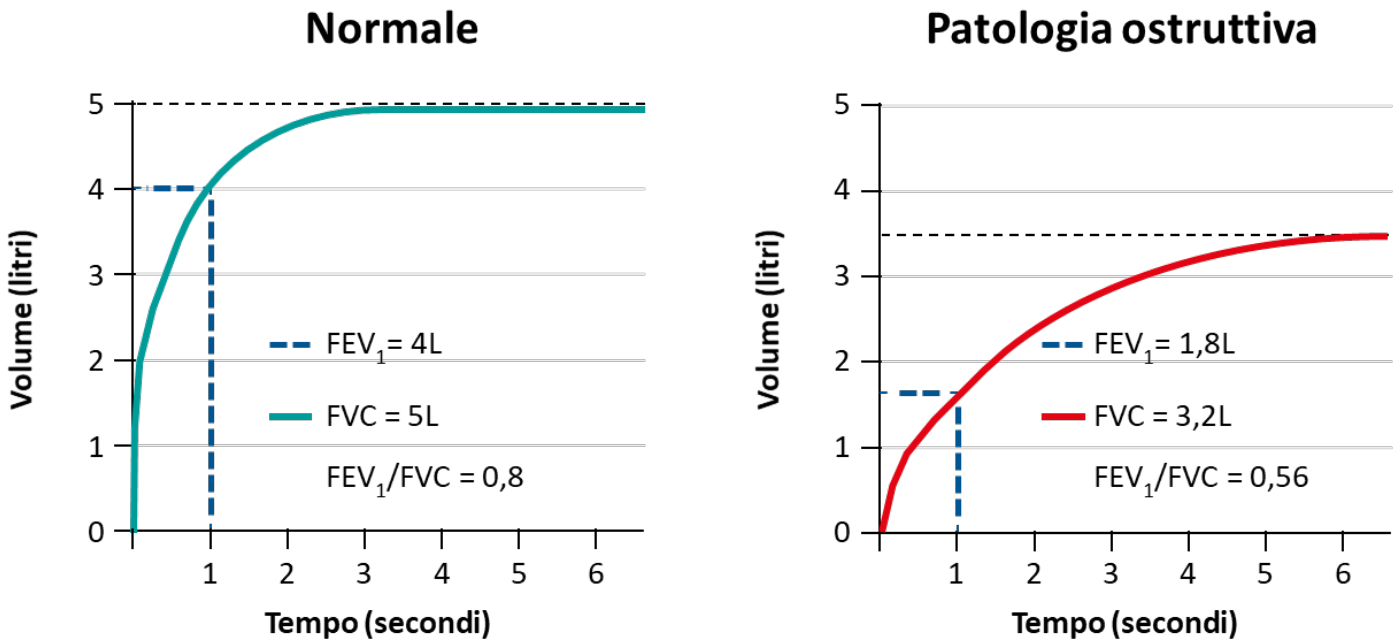
*Dati solo per budesonide-formoterolo (bud-form).
†ICS e SABA in combinazione o in inalatori separati.

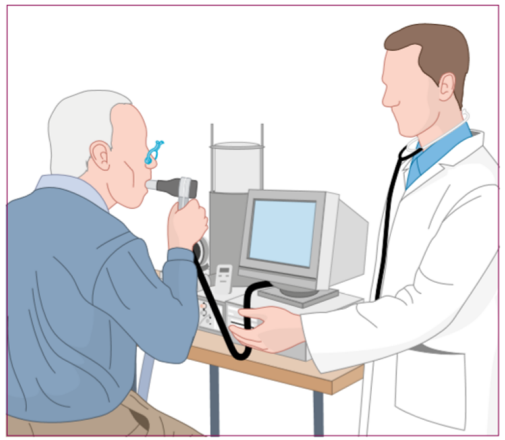
‡ICS a bassa dose-formoterolo rappresenta la terapia al bisogno solo nei pazienti in terapia di mantenimento e al bisogno con bud-form o BDP-form.
#Considerare l'aggiunta di HDM SLIT nei pazienti sensibilizzati con rinite allergica e con FEV_1 >70% del predetto.

©2020 Global Initiative for Asthma

La spirometria è necessaria per stabilire una diagnosi di asma

FEV_1/FVC <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una patologia ostruttiva





- **FEV_1:** è il volume d'aria espulso nel primo secondo di un'espirazione forzata dopo un'inspirazione massimale[2]
- **FVC:** = è il volume totale d'aria che può essere espirato dopo un'inspirazione massimale nel corso di un'espirazione forzata[2]

FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity

Miller MR, et al. *Eur Respir J*. 2005;26:319-338.

Tracciato nel paziente asmatico

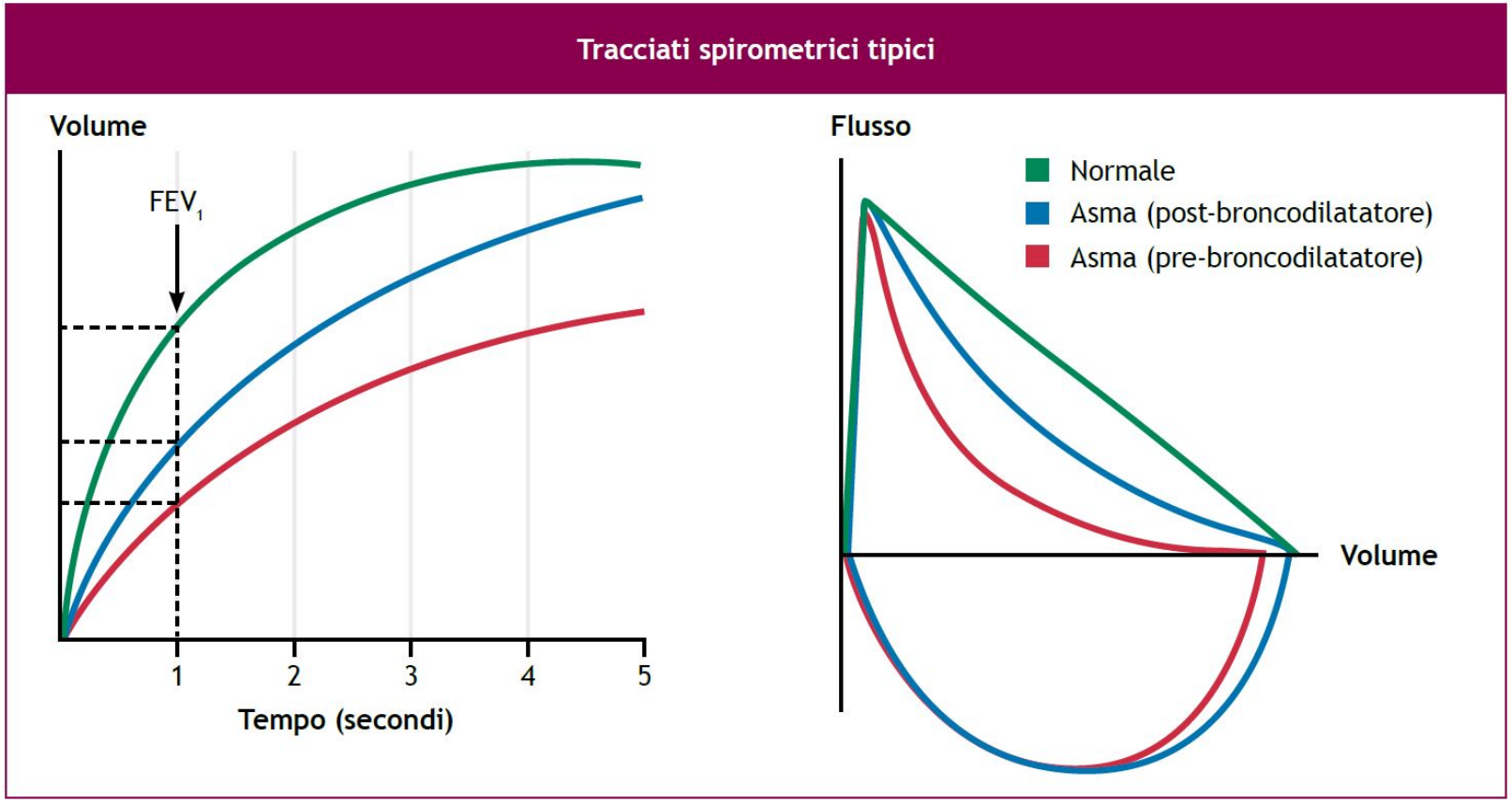
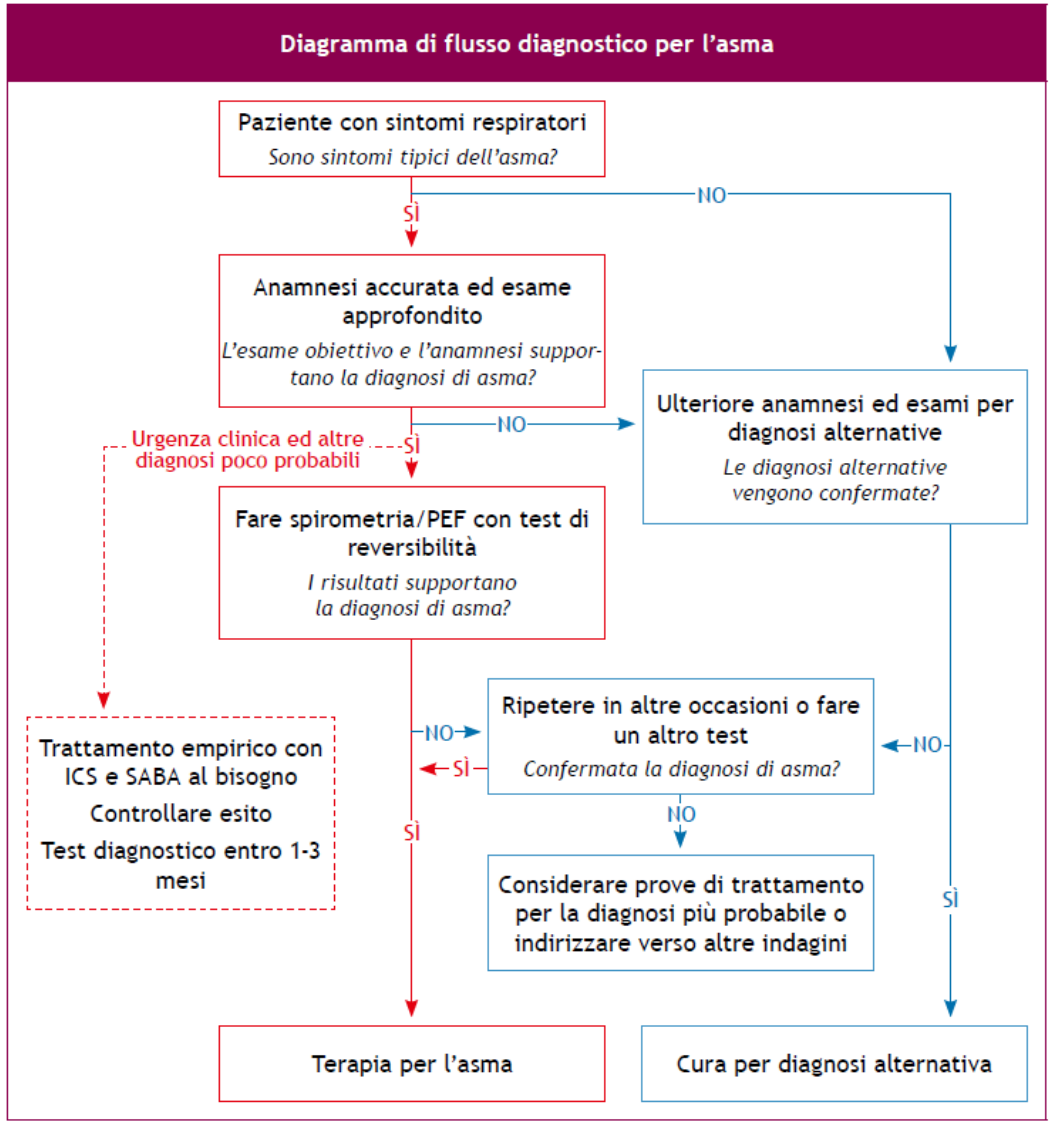


Diagramma di flusso diagnostico per l'asma

La diagnosi di asma si basa sull'identificazione di:

- un pattern caratteristico di sintomi respiratori, quali respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse
- una limitazione variabile del flusso espiratorio

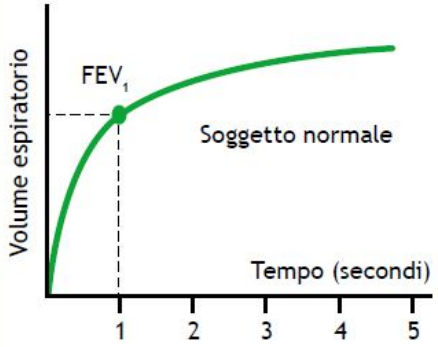


ICS, corticosteroidi inalatori; PEF, picco di flusso espiratorio; SABA, β_2 agonisti a breve durata d'azione.

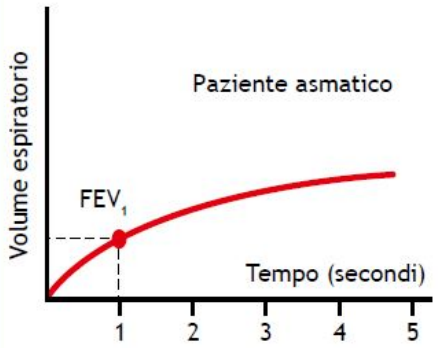
Processo di valutazione della funzionalità respiratoria

Esame spirometrico

Esito: FEV_1 e FEV_1/FVC normali



Esito: FEV_1 e FEV_1/FVC ridotti (indizio di patologia ostruttiva)



Test

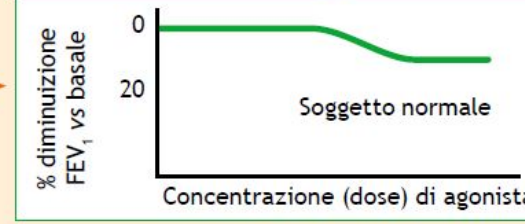
Provocazione bronchiale

Solitamente inalazione di metacolina; altri test prevedono istamina, nebbia ultrasonica (aria fredda e secca), esercizio fisico (prova da sforzo) o allergeni specifici

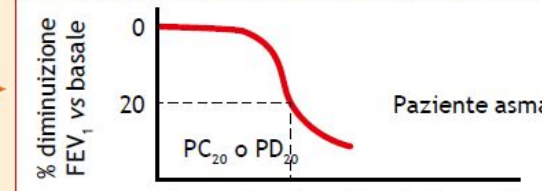
Reversibilità bronchiale

Inalazione di un broncodilatatore (di solito un $ß_2$-agonista a rapida insorgenza d'azione)

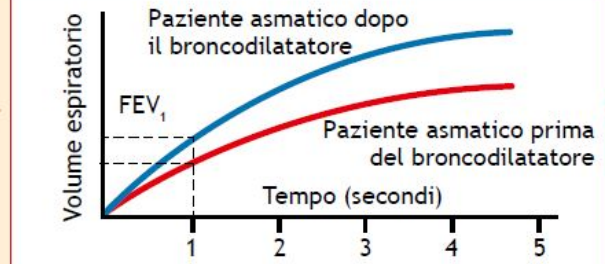
Esito negativo



Esito positivo: riduzione FEV_1 ≥20%



Esito: reversibile (aumento FEV_1 >12%)



Esito: non reversibile

Non asma

Asma

BPCO (?)

Farmaci per il trattamento dell'asma

Farmaci di controllo	
Classi	**Principi attivi**
Corticosteroidi inalatori (ICS)	• Beclometasone dipropionato • Budesonide • Ciclesonide • Fluticasone propionato • Fluticasone furoato • Mometasone furoato • Triamcinolone acetonide
Associazioni ICS/β_2-agonista a lunga durata d'azione (LABA)	• Beclometasone/formoterolo • Budesonide/formoterolo • Fluticasone furoato/vilanterolo trifenoato • Fluticasone propionato/formoterolo • Fluticasone propionato/salmeterolo • Mometasone/formoterolo
Anti leucotrienici (LTRA)	• Montelukast • Pranlukast • Zafirlukast • Zileuton
Cromoni	• Sodio cromoglicato • Nedocromile di sodio

Farmaci al bisogno	
Classi	**Principi attivi**
β_2-agonista a breve durata d'azione (SABA)	• Salbutamolo • Terbutalina • Levalbuterolo • Reproterolo • Pirbuterolo
Associazioni bassa dose ICS/formoterolo	• Beclometasone/formoterolo • Budesonide/formoterolo
Anticolinergici a breve durata d'azione	• Ipratropio bromuro • Oxitropio bromuro

Altri farmaci	
Classi	**Principi attivi**
Anticolinergici (o antimuscarinici) a lunga durata d'azione (LAMA)	• Tiotropio • Glicopirronio • Umeclidinio
Metilxantine	• Teofillina
Anti immunoglobulina E (IgE)	• Omalizumab
Anti interleuchina - 5 (IL-5) o anti recettore per IL-5 (IL5R)	• Mepolizumab • Reslizumab • Benralizumab
Anti recettore per interleuchina 4 (IL4R)	• Dupilumab
Corticosteroidi sistemici (OCS)	• Prednisone • Prednisolone • Metilprednisolone • Idrocortisone

Estimated clinical comparability of daily ICS doses (µg)

Adults and adolescents (≥12 years)	Total daily dose (mcg)		
Drug	Low	Medium	High
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

CFC, chlorofluorocarbon; DPI, dry powder inhaler; HFA, hydrofluoroalkane; n.a. not available.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017; p44, Available from: http://www.ginasthma.org [Last accessed: May 2017].

Cosa cercano i pazienti in un inalatore?

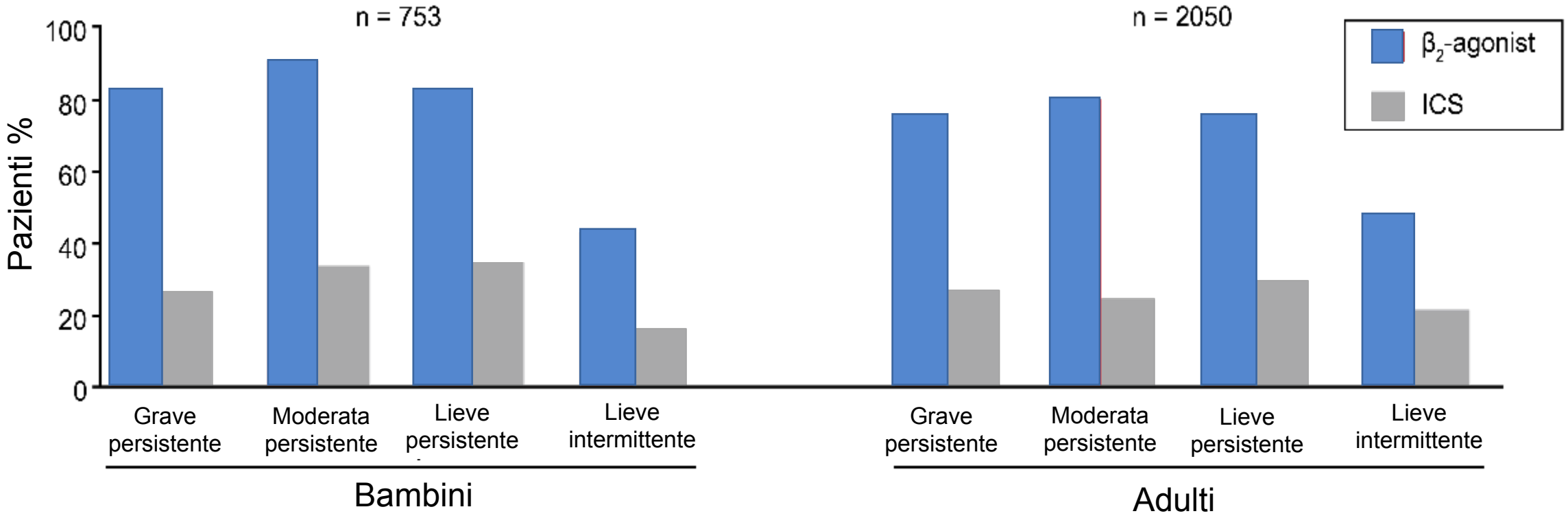
Percezione dell'efficacia:

- Facilità di utilizzo
  - Necessità di coordinazione azionamento/inalazione
  - Abilità necessaria per l'azionamento del dispositivo (forza, problemi di artrite)
  - Abilità necessaria per generare un sufficiente flusso inspiratorio (DPI)
- Comodità
  - Dose e frequenza della ricarica
  - Contadosi
  - Disponibilità di combinazioni
- Chiarezza delle istruzioni; tempo necessario per imparare ad utilizzare il device

Indipendentemente dalla gravità della patologia, i pazienti usano di più il SABA che l'ICS[1]

In un periodo di un mese, circa 2/3 dei pazienti hanno utilizzato broncodilatatori mentre solo il 23% ha usato ICS

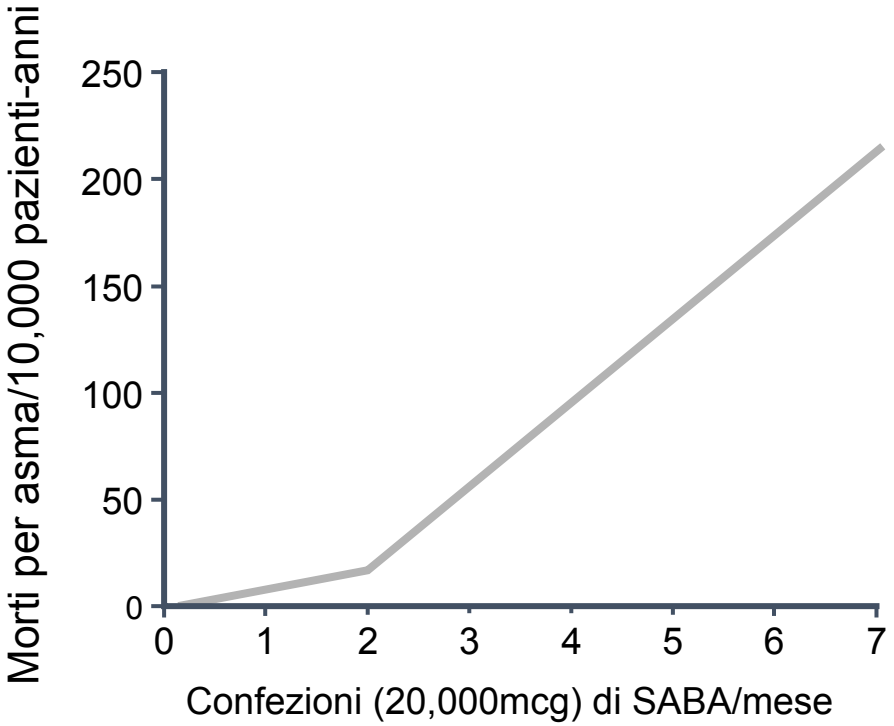
→ L'utilizzo di ß2-agonisti era ~3 volte maggiore rispetto all'uso di ICS nei pazienti con asma di tutte le severità



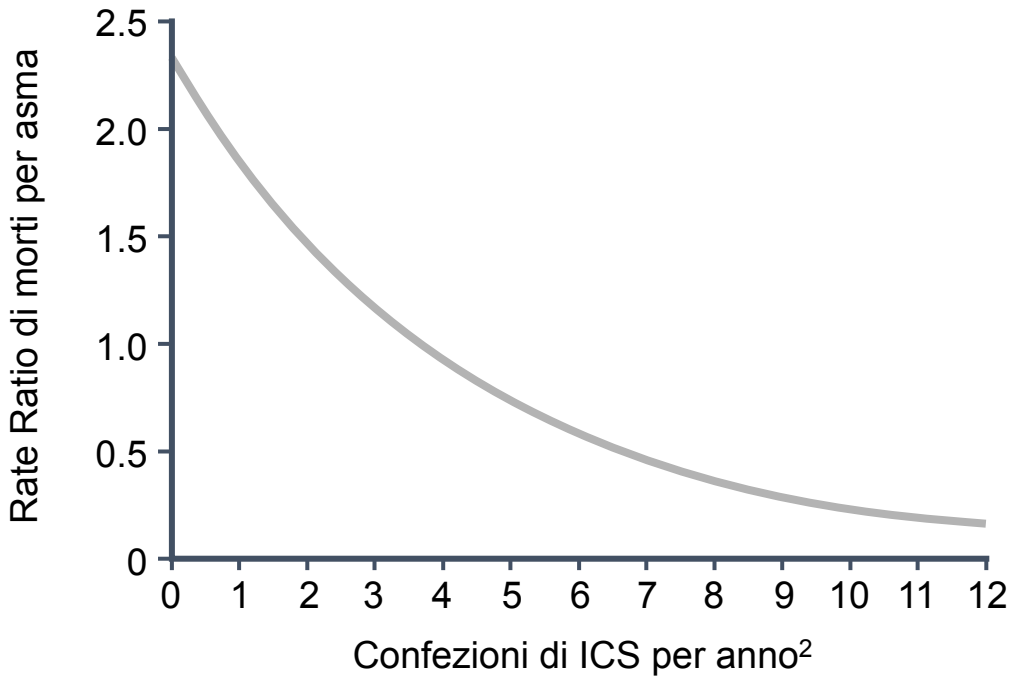
Telephone screening in 7 countries in 1999, current asthma patients were identified in 3488 households and 2803 patients (80.4%) completed the survey.

1. AIRE = Asthma Insights and Reality in Europe. Rabe KF et al. *Eur Respir J* .2000;16:802–7.

Relazione diretta tra SABA e mortalità



Il rischio di morte per asma aumenta quando vengono utilizzati >1-2 SABA confezioni/mese[1]



L'uso di ≥6 confezioni/anno di ICS è associato ad una riduzione del 50% della mortalità per asma[2]

ICS = inhaled corticosteroid; SABA = short-acting β_2-agonist.

1. Suissa S et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:604–10; 2. Suissa S et al. *N Engl J Med.* 2000;343:332–336.

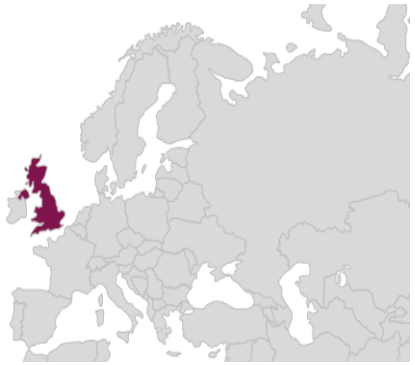
SABINA (SABA use IN Asthma): valutare l'attuale carico di dipendenza da SABA in asma

La più grande analisi di RWE sull'utilizzo di SABA a livello globale

Framework flessibile con un protocollo e requisiti di base per garantire l'allineamento scientifico

per valutare le prescrizioni/il possesso di confezioni, le riacutizzazioni e l'utilizzo di assistenza sanitaria correlate all'uso di SABA in asma

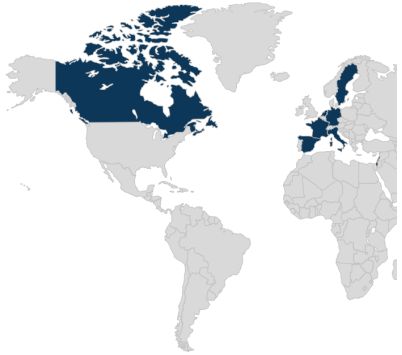
SABINA I



Studi retrospettivi e osservazionali basati su database

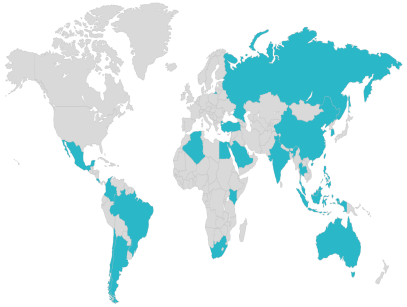
UK

SABINA II



6 Paesi EU più Canada e Israele

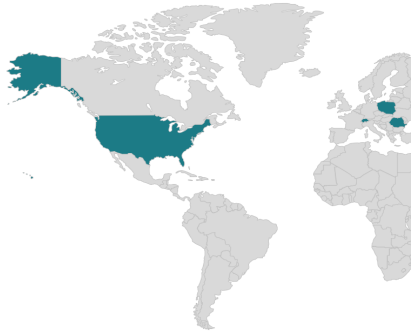
SABINA III



Studio trasversale

25 Paesi in 5 continenti

SABINA +



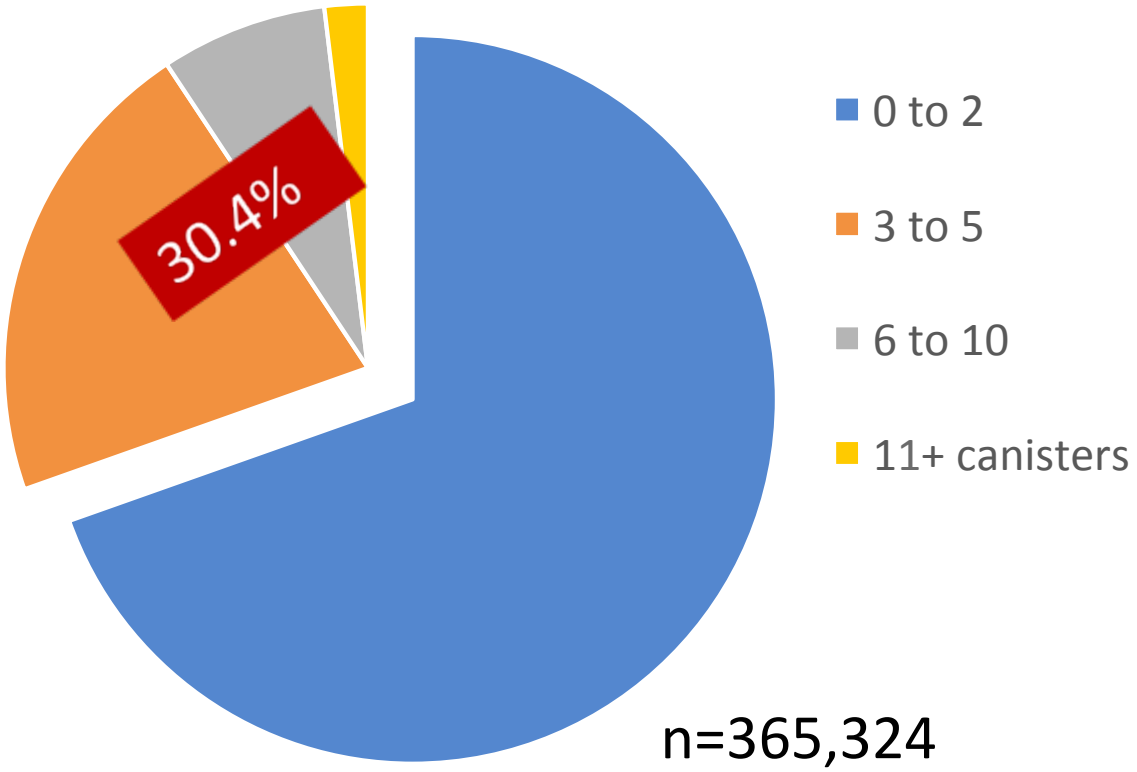
Multi-design

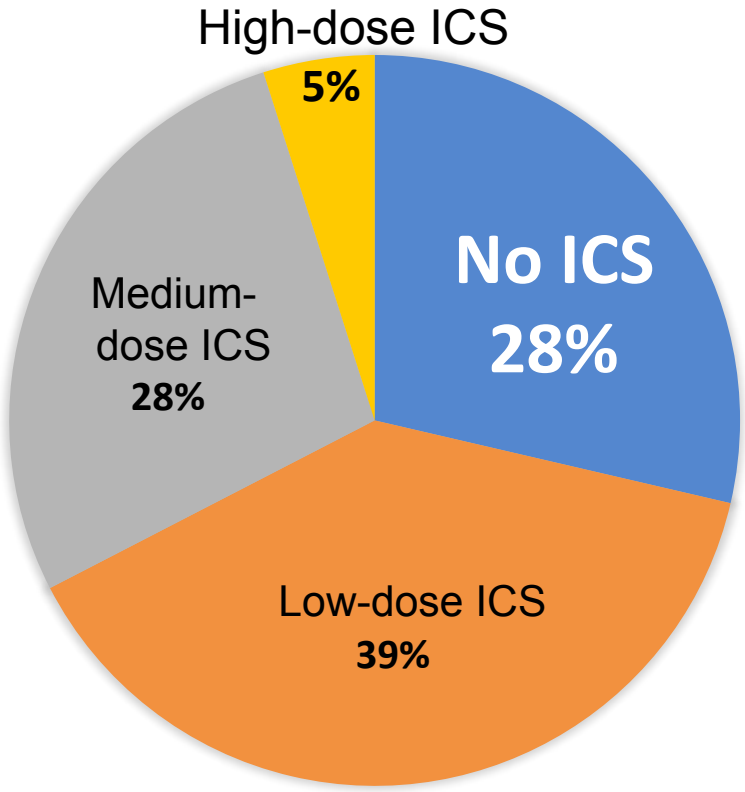
Polonia, Romania, Svizzera, USA; molti presto da arruolare

SABA = short-acting β- agonist

Cabrera CS, et al. *Eur Resp J.* 2020. https://doi.org/10.1183/13993003.01858-2019

Studio SABINA – Uso Real-Life di SABA & ICS





Il **30.4%** dei pazienti asmatici ha utilizzato 3 o più confezioni di SABA

Quasi un terzo dei pazienti asmatici, il **28%**, che usano 3 o più confezioni di SABA all'anno non fa uso concomitante di terapia con ICS

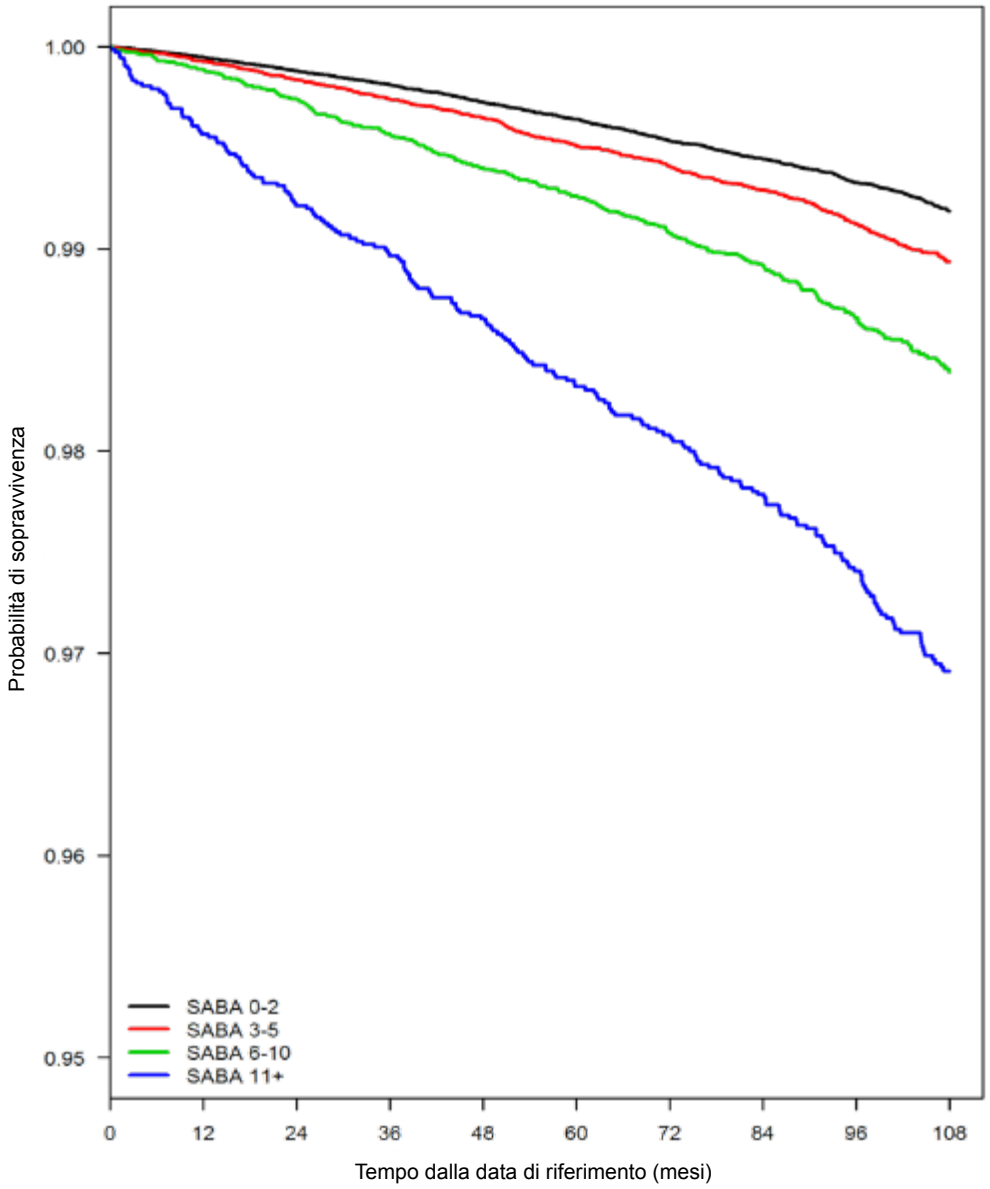
ICS: low-dose, ≤400 µg; medium-dose, 401–800 µg; and high-dose, >800 µg

Adapted from Nwaru et al.,European Respiratory Journal Jan 2020, 1901872;

Sopravvivenza nell'anno di riferimento con l'uso di SABA

- Tasso di mortalità aumenta all'aumentare del numero di confezioni di SABA utilizzate

- Tra i pazienti asmatici che hanno utilizzato 3 o più confezioni di SABA, l'1,1% è deceduto, rispetto allo 0,54% dei pazienti che avevano utilizzato ≤2 confezioni di SABA nell'anno di riferimento



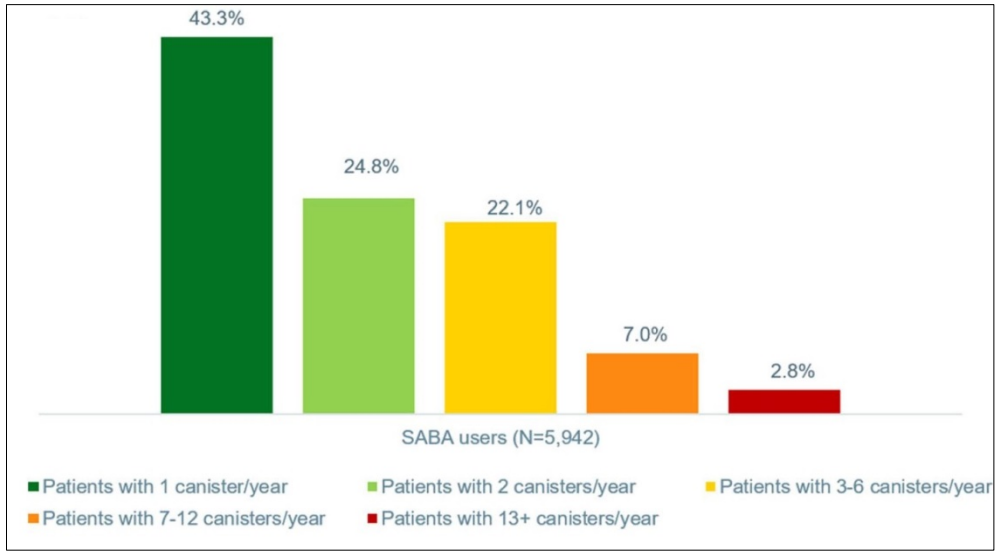
Nwaru BI et al. Overuse of short-acting β_2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur Respir J. 2020 Apr 16;55(4):1901872

SABINA Italia: i risultati

Studio retrospettivo dell'IQVIA LPD

32%

La percentuale di pazienti asmatici che usano più di 2 confezioni di SABA all'anno **prescritte dal Medico di Medicina Generale**

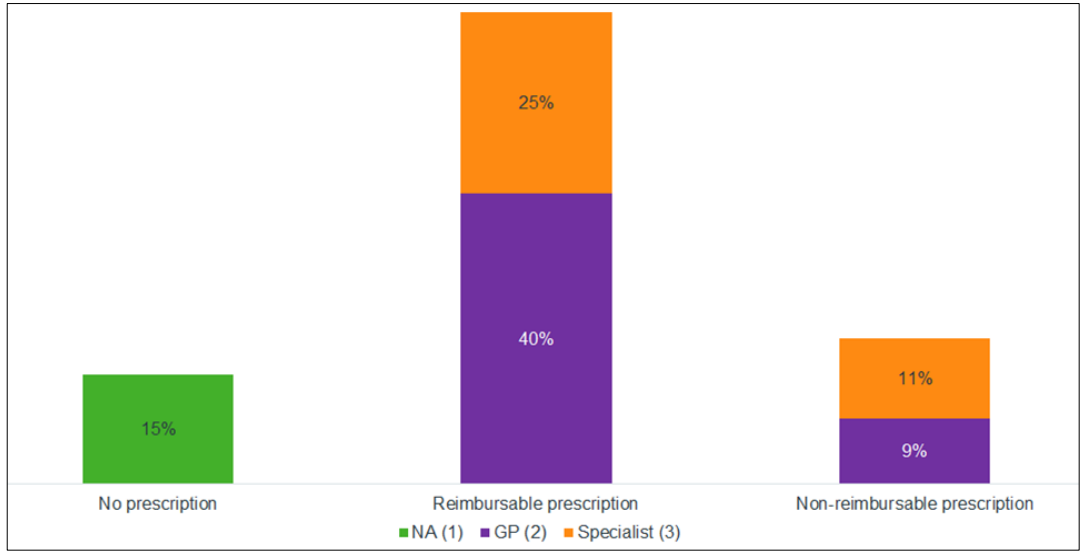


Pop-up survey alle farmacie

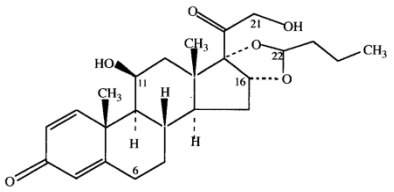
52%

La percentuale di pazienti asmatici che usano più di 2 confezioni di SABA all'anno **acquistate in farmacia**

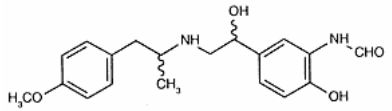
Distribuzione della prescrizione:



-Di Marco F et al. Adv Ther. 2021 Jul;38(7):3816-3830. doi:10.1007/s12325-021-01772-0.



Caratteristiche di Budesonide e Formoterolo



BUDESONIDE

- Agente anti-infiammatorio[1]
- Insorgenza d'azione entro qualche ora[2]
- Protezione dell'epitelio bronchiale da agenti irritanti esterni*[3]
- Bassa lipofilia che velocizza il passaggio attraverso la membrana[1]
- Rapida esterificazione intracellulare che prolunga la ritenzione e l'attività[1]

\+

FORMOTEROLO

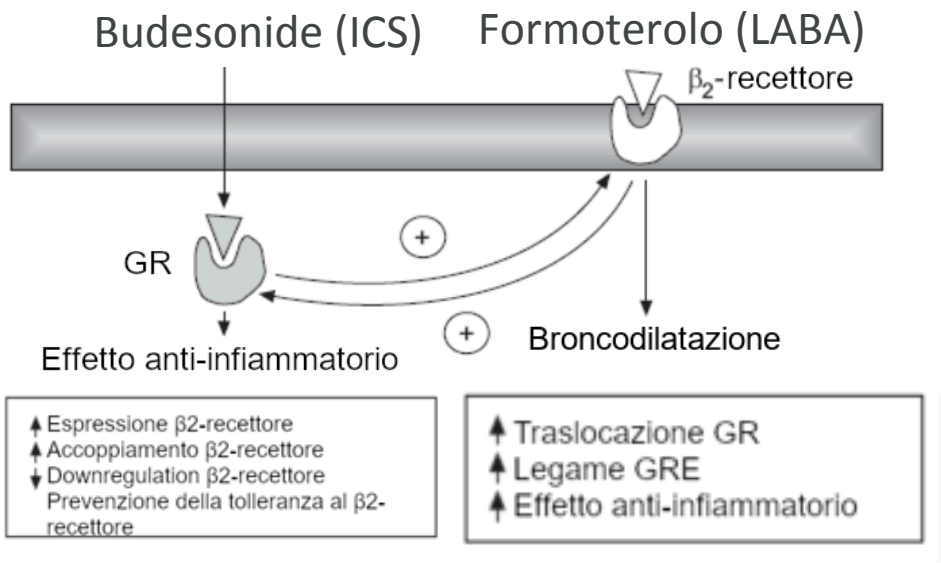
- Rapido effetto broncodilatatore (1-3 minuti) paragonabile a quello del β2-agonista a breve durata d'azione salbutamolo[4], ma significativamente più rapido di quella del salmeterolo[5]
- Lunga durata d'azione, tale da determinare un effetto prolungato fino a 12 ore[5]
- Rapporto dose-risposta ben definito: l'aumento della dose determina un aumento dell'effetto broncodilatatore[6]

*Fumo di sigaretta

1. Janson C, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12 3055-64.; 2. Mendes ES et al. Ann Am Thorac Soc 2014; 11(5):706-711; 3. Heijink IH et al. Respir Res 2016; 17(2)2-13; 4. Seberova E and Andersson A. Respir Med 2000; 94:607-611; 5. Palmqvist M et al. Eur Resp J 1997; 10:2484-89; 6. Palmqvist M et al. Am J Resp Crit Care Med 1999; 160:244–249

Sinergia tra Budesonide e Formoterolo

MECCANISMO MOLECOLARE



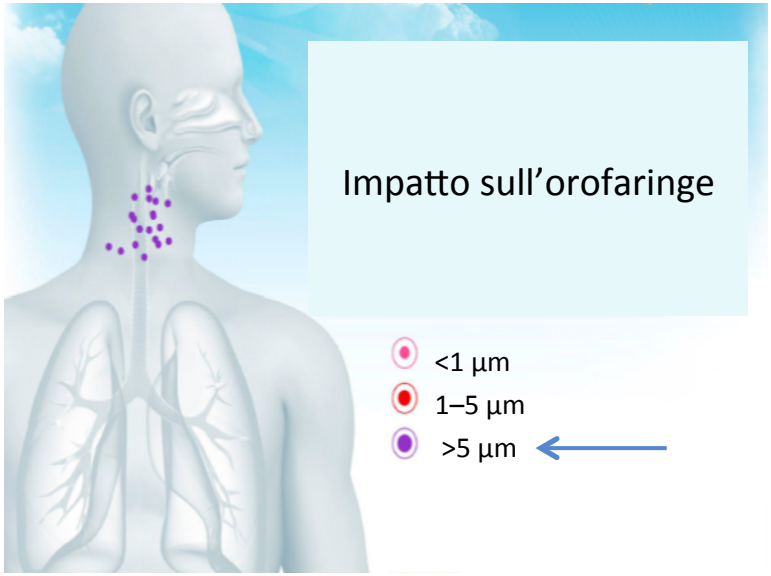
Elaborazione grafica da fig. 2, ref. 1

GR: recettori dei glucocorticoidi; GRE: elemento di risposta ai glucocorticoidi

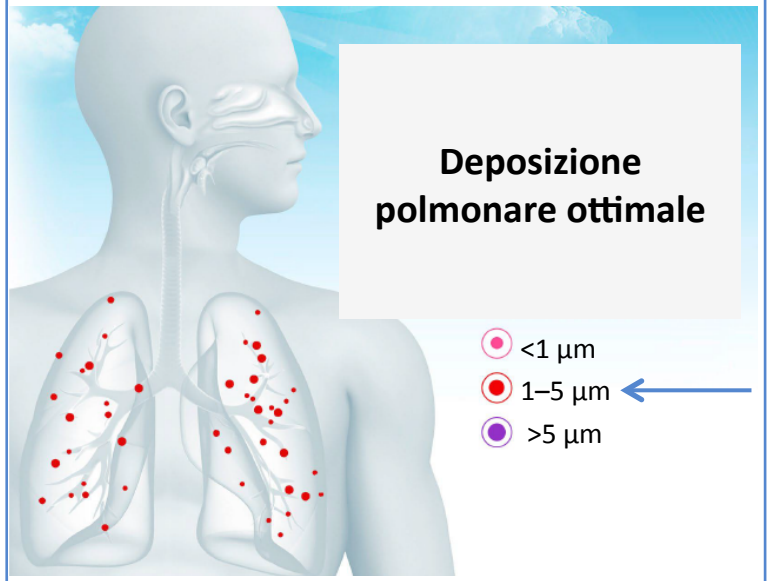
- La Budesonide oltre ad avere un effetto anti-infiammatorio, è anche in grado di aumentare il numero dei recettori β_2[1]
- La Budesonide in presenza del Formoterolo induce l'aumento dell'cAMP promuovendo la broncodilatazione[2]
- Il Formoterolo, oltre ad indurre una broncodilatazione diretta, agisce sui recettori per i glucocorticoidi (GR), aumentando gli effetti antinfiammatori della budesonide[1]

1. Barnes PJ. Eur Respir J 2007; 29:587-595; 2. Koziol-White C et al. Am J Physiol 2020; 318:345-355

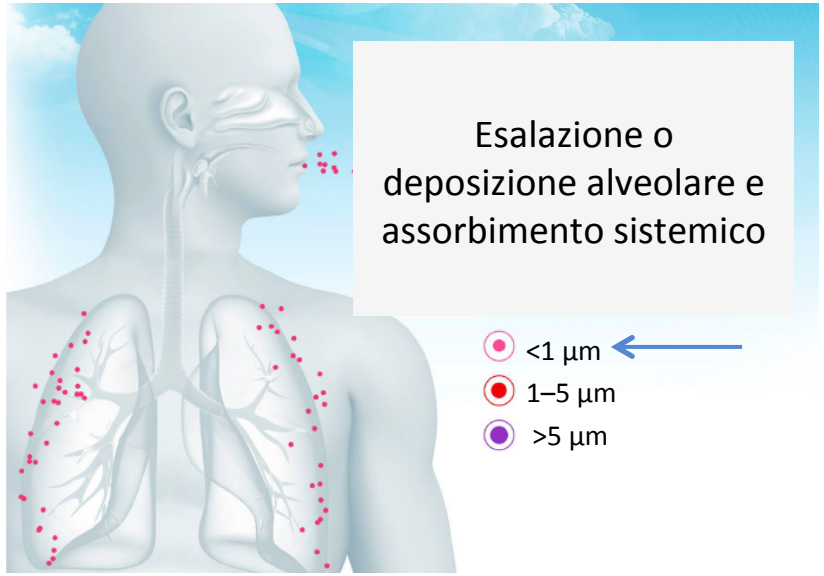
Range delle dimensioni delle particelle di farmaco per la deposizione polmonare



Le particelle di dimensioni > 5 µm possono colpire la parte posteriore della gola e non raggiungere mai i polmoni. Impattano con l'orofaringe e vengono deglutite con potenziali effetti sistemici[1,2]



Le particelle di dimensioni 1-3 µm sono quelle con maggiori probabilità di venir depositate nelle vie aeree centrali e periferiche[1]



Le particelle di dimensioni <1 µm possono essere esalate prima di raggiungere i polmoni o essere assorbite nel circolo sanguigno[1,2]

de Boer AH et al. Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143-151; 2. Demoly P et al. Respir Med. 2014;108:1195–1203.

Caratteristiche dei diversi inalatori

	DPI	pMDI	pMDI+Dist	BA-MDI	SMI*	Nebuliser
formulazione	polvere secca	sosp/soluz	sosp/soluz	sosp/soluz	soluz	soluz
propellente	no	si	si	si	no	no
contatore dosi	si	no/si	no/si	no/si	no/si	no
portatile	si	si	si/no	si	si	no
uso con 1 mano	no/si	si	no	si	si	no
BAM	si	no	no	si	no	no
coordinazione mano respiro	no	si	no	no	si	no
inalazione	veloce e profonda	lenta e profonda	lenta e profonda	lenta e profonda	lenta e profonda	normale
tempo per rilascio 1 dose	breve	breve	breve	breve	breve	lungo

*inalatore soft mist

Adattato da Levy ML et al. Adv Ther. 2019 Oct;36(10):2547-2557

DPI: vantaggi e svantaggi

Vantaggi

- Attivati dal respiro[1-5]
- Richiesta meno coordinazione del paziente[1]
- Portatili e compatti[1-4]
- Distanziatore non necessario[3]
- Segnalazione del flusso inspiratorio in alcuni device[4]
- I design attivi o power-assisted riducono la necessità di un flusso inspiratorio elevato[5]

Svantaggi

- Device azionati dal paziente che dipendono dal flusso inspiratorio[1-5]
- Alcuni sono monodose (difficili da maneggiare, la dose deve essere caricata correttamente)[1,2,4]
- Perdita della dose se il paziente espira attraverso il device[5]
- Possono provocare elevata deposizione orofaringea[1,2]
- Possono essere sensibili all'umidità[4-6]
- È necessario del tempo per la formazione (device multipli)[4,5]

DPI, inalatore a polvere secca.

1. Dolovich MB et al. Chest. 2005;127:335-371; 2. Fromer L et al. Postgrad Med. 2010;122:83-93; 3. Geller DE. Respir Care. 2005;50:1313-1321; 4. Barrons R et al. Am J Health Syst Pharm. 2011;68:1221-1232; 5. Dolovich MB et al. Lancet. 2011;377:1032-1045; 6. Bonini M et al. COPD Res Pract. 2015;1:1-9.

BUD/FORM DPI Turbohaler

Boccaglio
Contiene canali a forma di spirale per generare corretta dimensione delle particelle e velocità.

Canale di inalazione
Trasporta il farmaco al boccaglio al momento dell'inalazione. Previene il doppio dosaggio per errore.

Disco di dosaggio rotante
Misura la dose di farmaco che entra nel canale di inalazione.

Indicatore di dosi
Indica il numero di dosi restanti. Scende a intervalli di 10 dosi.

Serbatoio di farmaco
Contiene 60 o 120 dosi.

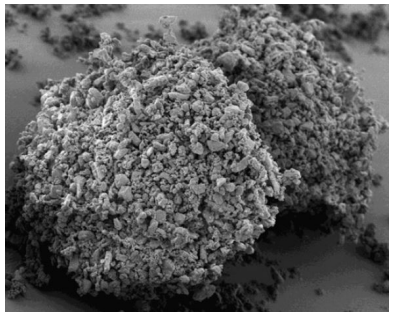
Spatola di dosaggio
Assicura un dosaggio accurato raschiando via il farmaco in eccesso.

Ghiera girevole
Carica la dose ruotando in una direzione e poi nell'altra. Contiene anche un essiccante: nessuna restrizione speciale per la conservazione.

Budesonide/Formoterol Turbuhaler Inhalation Powder Labeling Information; Wetterlin K. Pharm Res. 1988;5:506-508; 3. Hoppentocht M. Adv Drug Deliv Rev. 2014;75:18-311.

BUD/FORM DPI Turbohaler

Inizialmente, ogni dose si presenta sotto forma di polvere poco compatta, composta da aggregati di particelle sferice, o pellet, di ~5–20 µm[1,2]



Ai flussi inalatori più alti, Turbohaler compensa le perdite orofaringee aumentando la percentuale di particelle di dimensioni adatte alla deposizione polmonare[2-4]

La turbolenza generata in camera di circolazione, regione elicoidale e boccaglio, rompe gli aggregati di polvere in particelle di dimensione ottimale per la deposizione polmonare[1] (1–5 µm)[3]

La resistenza medio-alta aiuta la dispersione e la deposizione polmonare e minimizza le perdite orofaringee[2-4]

1. Milenkovic J et al. Int J Pharm. 2013;448:205–13; 2. Hoppentocht M et al. Adv Drug Deliv Rev. 2014;75:18–31; 3. de Boer A et al. Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143–151; 4. Demoly P et al. Respir Med. 2014;108:1195–1203.

Inalatori pressurizzati predosati (pMDI)

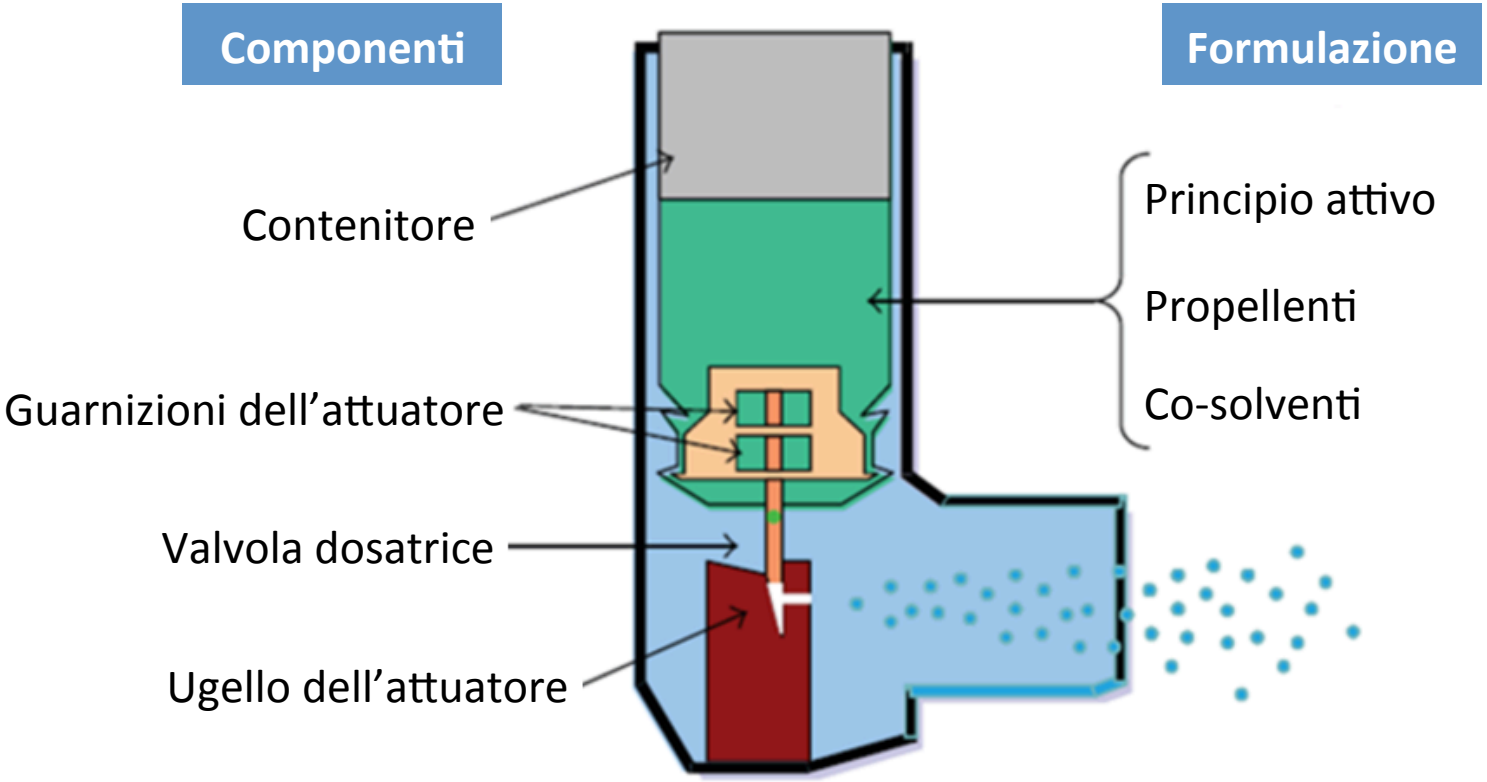


Figure reproduced from Lavorini F. ISRN Allergy. 2013;2013:102418.

pMDI: vantaggi e svantaggi

Vantaggi

- Portatili e compatti[1-5]
- Elevata riproducibilità tra dosi[1]
- Indipendenti dal flusso inspiratorio[6]
- Nessuna contaminazione del contenuto[1]
- Nessuna preparazione del farmaco necessaria[1]

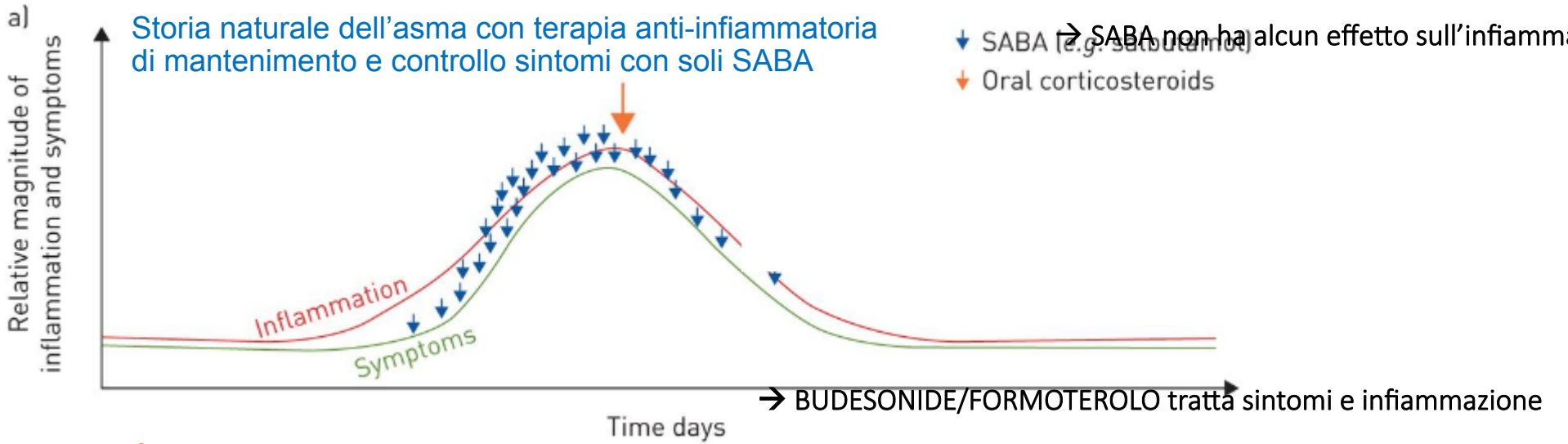
Svantaggi

- Richiesta attivazione (forza delle dita/mano)[1,2]
- Richiesta coordinazione/timing di attivazione e inalazione[1,2,4]
- Necessario tempo per la formazione[2]
- Una tecnica impropria può incidere sul dosaggio[2,4]
- Elevata deposizione orofaringea[1,2]
- Mancanza di contatore di dosi in alcuni device[2,3]

pMDI , inalatore pressurizzato predosato.

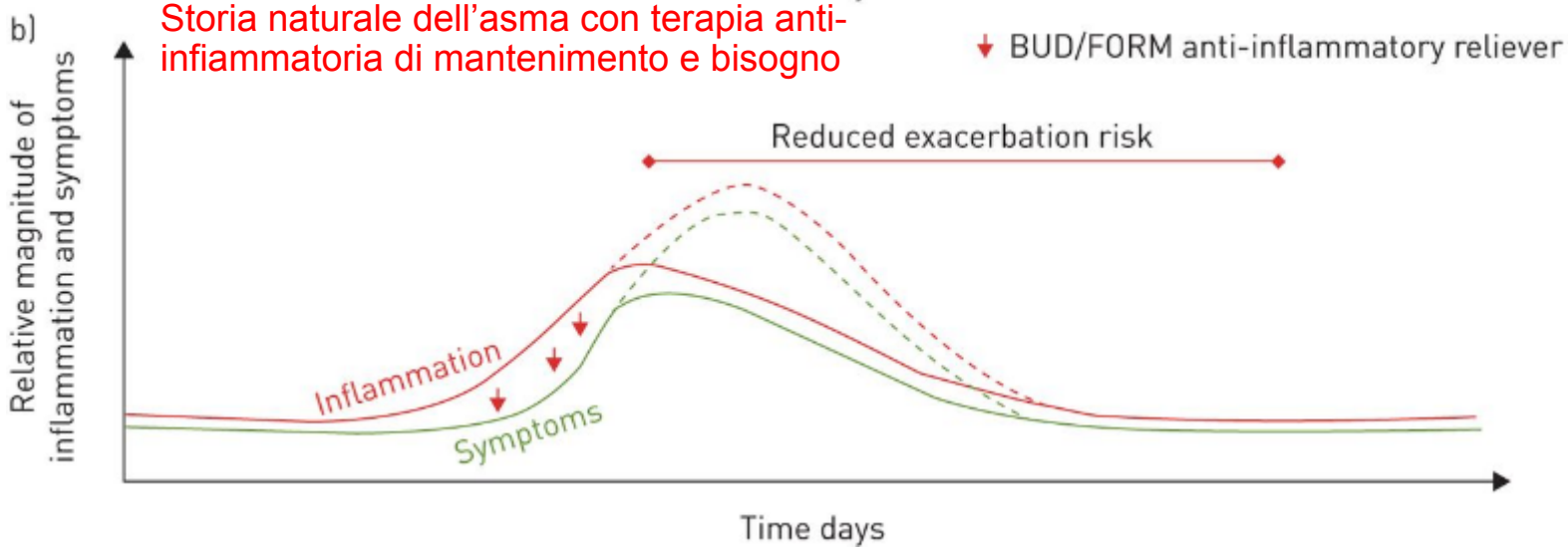
1. Dolovich MB et al. Chest. 2005;127:335-371; 2. Fromer L et al. Postgrad Med. 2010;122:83-93; 3. Geller DE. Respir Care. 2005;50:1313-1321; 4. Barrons R et al. Am J Health Syst Pharm. 2011;68:1221-1232; 5. Dolovich MB et al. Lancet. 2011;377:1032-1045; 6 Bonini M et al. COPD Res Pract. 2015;1:1-9.

Confronto dei diversi approcci poco prima di una riacutizzazione: SABA vs Anti-Infiammatorio al bisogno[1]



→ SABA non ha alcun effetto sull'infiammazione e la peggiora[2]

→ BUDESONIDE/FORMOTEROLO tratta sintomi e infiammazione

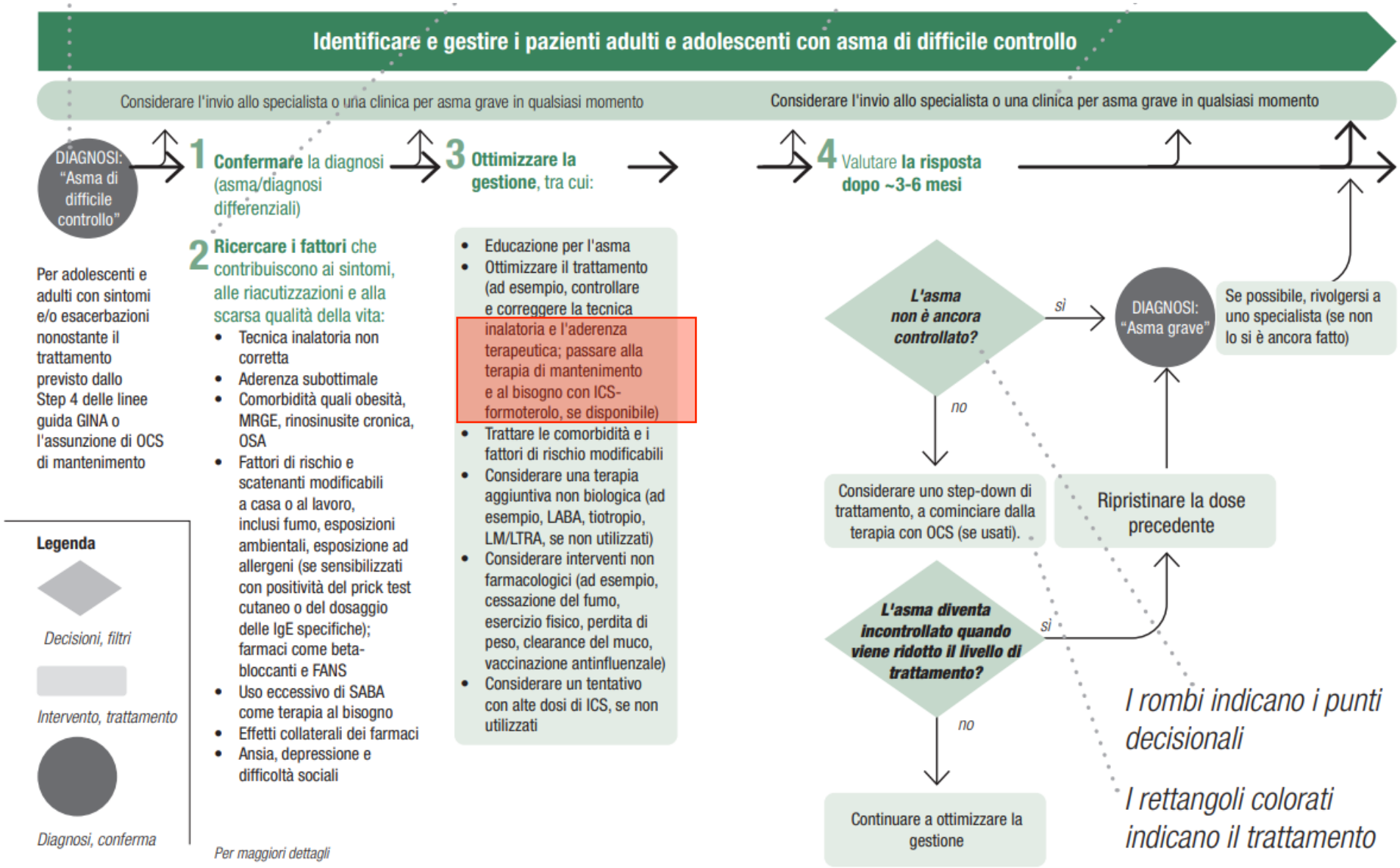


1. Harrison, Tim et al. "Variability in airway inflammation, symptoms, lung function and reliever use in asthma: anti-inflammatory reliever hypothesis and STIFLE study design." ERJ open research. 2020
2. Reddel HK. Reply: About the recommendation of the GINA strategy report on asthma step 1. Eur Respir J. 2021

Glicopirronio

- Antagonista selettivo Recettori Muscarinici M3, a lunga durata d'azione, favorendo un miglioramento della broncocostrizione in COPD.
- Inizio di azione in 5 minuti e durata 24h, con assorbimento lento nel polmone.
- Efficacia: migliora la funzione polmonare, riduce il rischio di riacutizzazioni e migliora i sintomi respiratori, contribuendo al miglioramento della QoL del paziente
- Sicurezza: benché è un anticolinergico, sono stati riportati pochi eventi CV avversi

Lavorini et al, Multidiscip Respir Med 2017; 12:11; Tashkin and Gross, Int J COPD 2018



©2020 Global Initiative for Asthma