

Nota 82, Antileucotrienici

Commento di **Germano Bettoncelli**

Responsabile Nazionale Area pneumologica, SIMG

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- nella terapia di mantenimento dell'asma persistente di moderata entità come trattamento aggiuntivo alla terapia steroidea per via inalatoria, qualora non si sia raggiunto un adeguato controllo della sintomatologia asmatica;
- nella profilassi dell'asma da esercizio fisico.

Principi attivi: Montelukast; Zafirlukast.

Motivazioni e criteri applicativi

Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni rappresentano il primo trattamento dell'asma bronchiale che sia derivato dalla ricerca di un inibitore di un specifico processo fisiopatologico. 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, secrezione da parte delle cellule delle vie respiratorie).

L'efficacia di questi farmaci nel trattamento cronico dell'asma bronchiale è stata valutata in numerosi studi clinici che hanno previsto periodi di osservazione variabili da 10 giorni a 6 mesi. In questi studi, gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono stati confrontati con placebo in pazienti con asma lieve-moderato in trattamento o meno con i farmaci della terapia tradizionale. La loro somministrazione orale migliora la funzione respiratoria, attenua i sintomi dell'asma, riduce la dose dei cortisonici per via inalatoria richiesti per mantenere il controllo della malattia, riduce la frequenza delle esacerbazioni della malattia che richiedono l'uso di corticosteroidi per via orale e riduce l'uso di emergenza dei farmaci beta-stimolanti.

Lo specifico ruolo degli antagonisti dei leucotrieni nella terapia dell'asma è ancora in corso di valutazione da parte della comunità scientifica. A fronte degli aspetti fisiopatologici sopra ricordati, complessivamente i benefici clinici sono di entità modesta. D'altro canto sono ancora pochi i trial clinici di confronto con i farmaci attualmente consigliati dalle linee-guida internazionali.

C'è attualmente un accordo diffuso per considerare gli antagonisti dei leucotrieni tra i farmaci di "seconda linea", aggiuntivi cioè alla terapia steroidea per via inalatoria che costituisce la terapia di prima scelta.

Nell'asma da esercizio fisico riducono la broncocostrizione indotta dall'iperventilazione dal 50 all'80%. Quando gli antagonisti dei leucotrieni sono somministrati prima dell'esercizio riducono

notevolmente il tempo di recupero di una normale funzione polmonare con grado di protezione che ha la caratteristica di risultare variabile da paziente a paziente, essendo completo in alcuni e scarso in altri. Dati recenti indicano che la prolungata somministrazione di antagonisti dei leucotrieni determina un effetto di broncoprotezione di maggior durata nel tempo rispetto a quello indotto dai beta-stimolanti, in rapporto al mancato sviluppo di tolleranza.

La recente introduzione degli antagonisti dei leucotrieni (primi mesi del 1998) ha fatto rilevare un favorevole indice terapeutico ma non ha ancora permesso di valutare compiutamente i possibili effetti collaterali. Alcune segnalazioni riportano quadri clinici di notevole gravità (sindrome di Churg Strauss), interpretati anche come dovuti a smascheramento di questa sindrome in seguito alla riduzione dei corticosteroidi. Si raccomanda, comunque, una riduzione graduale dei cortisonici nei pazienti trattati con antagonisti dei leucotrieni.

Riportiamo lo schema di approccio alla terapia dell'asma che riprende le Linee Guida GINA e che è stato discusso e rielaborato dal Progetto Implementazione Linee Guida Asma in Medicina Generale della SIMG.

Malgrado innegabili progressi, l'applicazione delle linee-guida GINA per l'asma è ancora scarsa e perdurano significativi problemi nella gestione della malattia.

Tra essi ricordiamo:

- il non sempre ottimale controllo dell'infiammazione e dei sintomi anche nel paziente che segue con attenzione la terapia
- la scarsa aderenza al trattamento (50% secondo alcune stime)
- i possibili effetti collaterali di terapie protratte nel tempo
- la dissociazione tra dati di funzionalità, sintomi del paziente, giudizio sulla qualità di vita.

Può esservi un sostanziale accordo con la nota della CUF sul posizionamento degli antileucotrienici nell'asma lieve e moderato.

Si ricordi che i farmaci per uso inalatorio possono comportare difficoltà di assunzione per bambini e anziani.

Gli antileucotrienici possono essere utili nei bambini per la prevenzione dell'asma da sforzo: è difficile infatti programmare l'attività fisica di questi, specie durante il gioco.

Va sottolineato che nei casi gravi – stante il potenziale rischio per il paziente – l'approccio terapeutico dovrebbe essere meno discrezionale e più aderente alle linee-guida.

La spesa per farmaci dell'apparato respiratorio (giugno 1999 – giugno 2000) è aumentata del 9% e nel 2000 ha comportato una spesa lorda di circa 1.400 miliardi lire a carico del SSN (dati IMS dal I Rapporto nazionale Osservatorio Nazionale MINSAN²).

Gli steroidi inalatori hanno avuto un incremento di prescrizioni dell'8.5% nel primo semestre 2000 ed un aumento del costo medio della DDD di quasi il 14% con un incremento della spesa loro attribuibile del 26.9%.

Nel I° semestre 2000 la spesa lorda pro capite dei farmaci che ricadono nelle disposizioni delle note respiratorie è minima (ad esempio nota 82: montelukast e zafirlukast 510 miliardi – note 31: levodropropizina 5 miliardi).

Approccio a gradini alla terapia dell'asma

Obiettivi

Obiettivi

Controllo dell'asma

Miglior possibile risultato funzionale

Sintomatici:

beta-2 agonisti prn

VEMS/PEF: >80%

Livello 1: Intermittente

Terapia di mantenimento

Steroidi inalatori B.D.

Possibile agg. Bronchodilatatori L.A. o Antileucotrieni

Sintomatici:

beta-2 agonisti prn

VEMS/PEF: 60-80%

Livello 2: Lieve Persistente

Terapia di mantenimento

Steroidi inalatori M.D.

Possibile agg. Bronchodilatatori L.A. o Antileucotrieni

Sintomatici:

beta-2 agonisti prn

VEMS/PEF: 60-80%

Livello 3: Moderato Persistente

Terapia di mantenimento

Steroidi inalatori A.D.

Possibile agg. Bronchodilatatori

L.A. corticosteroidi orali

Sintomatici:

beta-2 agonisti prn

VEMS/PEF: <60%

Livello 4: Severo Persistente

Monitorare sempre

ridurre la terapia quando la malattia è sotto controllo da 3 mesi

Legenda: B.D.= Basse Dosi M.D.= Medie Dosi A.D.= Alte Dosi L.A.= Longacting

