

## Il trattamento dell'asma

**Marcello Cottini**

Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio

L'asma è una malattia cronica, per la quale non esiste un trattamento "risolutivo". Negli ultimi decenni l'approccio terapeutico è stato focalizzato sulla terapia antinfiammatoria di fondo, in base all'identificazione dell'asma come *malattia infiammatoria cronica* delle vie aeree, con episodi più o meno frequenti di riacutizzazione. Nella patogenesi delle forme asmatiche su base allergica, l'immunoflogosi IgE-mediata svolge un ruolo centrale, determinando anche, qualora non adeguatamente trattata, un possibile *rimodellamento* delle vie aeree, con conseguente cronicizzazione della malattia. Pertanto la terapia deve tendere a risolvere il substrato flogistico, generalmente caratterizzato da un fenotipo infiammatorio eosinofilo, mediante l'utilizzo di *farmaci antinfiammatori*.

La decisione di iniziare un trattamento regolare dipende dalla gravità dell'asma al momento della prima osservazione, e dalla frequenza e severità delle riacutizzazioni. Un approccio progressivo a "step" alla terapia farmacologica è consigliato dalle principali linee guida, scegliendo le opzioni migliori (per quel paziente) all'interno dello step prescelto sulla base della gravità. L'adeguamento della terapia nel tempo si deve basare sul raggiungimento del *controllo* dell'asma.

Nella terapia farmacologica dell'asma bronchiale vanno distinti farmaci per il controllo della malattia e farmaci per il sollievo dei sintomi<sup>1</sup> (Tab. I).

Come ricordato nella revisione italiana delle Linee Guida GINA<sup>1</sup>, l'uso dei *solì*  $\beta_2$ -agonisti long-acting (LABA), sia in monoterapia che per il sollievo dei sintomi, è *controindicato*, per il rischio di gravi riacutizzazioni<sup>2</sup>.

### Terapia

Ad oggi, i *corticosteroidi inalatori* (ICS) sono i farmaci *più efficaci* per il controllo dell'asma, raccomandati dalle linee guida<sup>1</sup> per le forme persistenti ad ogni livello di gravità. I corticosteroidi inalatori hanno dimostrato di poter ridurre la mortalità per asma, prevenire le riacutizzazioni, controllare i sintomi e l'uso addizionale dei

farmaci di emergenza, migliorare la funzione polmonare, ridurre l'infiammazione bronchiale. La somministrazione *precoce* (entro 12 mesi dall'esordio della malattia) di ICS nell'asma lieve determina negli anni successivi una minore infiammazione delle vie aeree, minore durata di ospedalizzazione, minori costi e minor uso dei farmaci. Il fenotipo infiammatorio eosinofilo, tipico delle forme asmatiche allergiche, appare particolarmente responsivo alla terapia steroidea topica.

### Recenti novità nella terapia steroidea topica bronchiale

Recentemente sono stati introdotti in Italia due *nuovi steroidi inalatori*, *ciclesonide* e *mometasone furoato*, approvati per il trattamento regolare dell'asma persistente nei soggetti adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni. Entrambi i farmaci si caratterizzano per una notevole affinità per il recettore dei glucocorticosteroidi, una prolungata durata d'azione, che consente la monosomministrazione giornaliera, una buona distribuzione nelle vie più periferiche del polmone ed un favorevole profilo farmacocinetico, che si traduce in un ottimale indice terapeutico. In particolare mometasone furoato ha evidenziato negli studi clinici<sup>3</sup>:

- miglioramento della funzione respiratoria, efficacia sul controllo dei sintomi, sull'uso di farmaco al bisogno e sulla riduzione delle riacutizzazioni pari o superiore agli steroidi inalatori di riferimento, utilizzati due volte al dì;
- bassa biodisponibilità sistemica e conseguente buon profilo di sicurezza ai dosaggi consigliati, senza evidente soppressione della funzione dell'asse HPA;
- miglioramento dell'aderenza nei riguardi della terapia inalatoria (aspetto molto importante nell'asma, dove meno del 50% dei pazienti assume gli steroidi inalatori come da prescrizione), grazie alla monosomministrazione.

Mometasone furoato viene somministrato tramite un innovativo *Dry Powder Inhaler* (DPI) a dose multipla, il *Twisthaler*, che assicura, con tre semplici operazioni,

**TABELLA I**  
**Approccio progressivo alla terapia dell'asma nell'adulto.**

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Opzione principale	$\beta_2$ -agonisti a breve azione al bisogno	Scegliere uno: CSI a bassa dose	Scegliere uno: CSI a bassa dose + LABA	Aggiungere uno o più: CSI a media dose + LABA	Aggiungere in progressione: CSI ad alta dose + LABA
Altre azioni (in ordine decrescente di efficacia)		Antileucotrieni*, cromoni	CSI a bassa dose + antileucotrieni*	Antileucotrieni, teofilline LR	Antileucotrieni, anti IgE (omalizumab) <sup>†</sup>
			CSI a dose medio-alta		Teofilline LR, CS orali
		$\beta_2$ -agonisti a rapida azione al bisogno <sup>‡</sup>			
		Programma personalizzato di educazione			
		Controllo ambientale, immunoterapia specifica, trattamento delle comorbidità			
CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione; LR = a lento rilascio. <sup>*</sup> I pazienti con asma e rinite rispondono bene agli antileucotrieni; <sup>†</sup> Nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1300 U/ml; <sup>‡</sup> La combinazione budesonide/formoterolo al bisogno può essere usata nell'ambito della strategia SMART.					

un'erogazione uniforme e costante del farmaco anche a bassi flussi inspiratori. La dose iniziale raccomandata è, per la maggior parte dei pazienti, di 400  $\mu$ g una volta al giorno. I dati disponibili suggeriscono che si raggiunge un miglior controllo dell'asma se la singola dose giornaliera viene somministrata la sera<sup>3</sup>. La riduzione della dose a 200  $\mu$ g la sera, può rappresentare nello step-down un'efficace dose di mantenimento per alcuni pazienti.

### Fenotipi dell'asma: ricadute terapeutiche nella "vita reale"

Gli steroidi inalatori rappresentano sicuramente il "gold standard" della terapia antinfiammatoria, ma va ricordata l'esistenza di differenti "fenotipi" asmatici, caratterizzati da una notevole eterogeneità nella risposta ai trattamenti farmacologici (anche in relazione a polimorfismi genetici). Questo aspetto è sottolineato dalle Linee Guida GINA<sup>1</sup>, che ricordano la possibilità di considerare nel singolo paziente *opzioni terapeutiche differenti*: in particolare, nelle forme lievi persistenti le linee guida segnalano (con evidenza di tipo A) che alcuni tipi di asma (asma da sforzo, asma del bambino, asma di recente insorgenza) e la presenza contemporanea di asma e rinite, rispondono bene agli *antileucotrieni*. Va poi ricordato che gli antileucotrieni sono indicati in classe A per il trattamento dell'asma come terapia aggiuntiva in quei pazienti con malattia persistente di entità lieve/moderata, che non risultano adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti  $\beta$ -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma (nota AIFA 82). Si può segnalare, a tale proposito, un recente lavoro "real

life" condotto in Germania, lo studio MONICA, che ha visto impegnati circa 300 pneumologi ambulatoriali<sup>4</sup>. In questo studio, della durata di 12 mesi, è stata valutata, in pazienti non controllati, secondo i criteri GINA, dalla terapia con soli ICS o con combinazione ICS + LABAs, l'aggiunta di montelukast; l'endpoint primario era rappresentato dal controllo dell'asma valutato mediante ACT (*Asthma Control Test*, ACT<sup>TM</sup>) e altri parametri di efficacia erano costituiti dal miglioramento della qualità di vita (misurata tramite apposito questionario) e dal miglioramento della funzione respiratoria. L'aggiunta di montelukast (una cp 10 mg la sera) nei pazienti precedentemente non controllati ha determinato il raggiungimento di un buon controllo dell'asma (ACT 20 → 25) nel 66% dei pazienti, rispetto al 15% iniziale, e ha consentito un miglioramento della qualità della vita e della funzione respiratoria. Il razionale di tale associazione deriva dalla possibilità di controllare con questa strategia la *duplice via dell'immunoflogosi allergica*: quella sostenuta dalle citochine TH2, molto responsiva agli steroidi inalatori, e quella mediata dai cys-leucotrieni, che al contrario appare decisamente meglio controllata dagli antileucotrieni.

### Il trattamento della rinite allergica

Le Linee Guida ARIA<sup>5</sup> ricordano che nella terapia della rinite occorre tenere conto della severità e durata dei sintomi, delle preferenze del paziente, dell'efficacia e dei costi dei trattamenti disponibili. Si consiglia sempre una strategia di trattamento "a gradini", basata sulla severità e durata del disturbo ed il trattamento deve essere personalizzato per ogni singolo paziente (Tab. II).

**TABELLA II**  
Trattamento della rinite allergica (ARIA, Allergy 2008).

Intermittente		Persistente	
Lieve	Mod/grave	Lieve	Mod/grave
<p>↓</p> <p>Antistaminico orale o nasale e/o decongestionante nasale</p>	<p>↓ ↓</p> <p>Antistaminico orale o nasale e/o decongestionante nasale o steroide nasale (o cromone)</p> <p>↓</p> <p>RIVEDERE DOPO 2-4 SETTIMANE</p> <p>↓</p> <p>Migliora: continua 1 mese Non migliora: aumentare terapia</p>		<p>↓</p> <p>Steroide nasale</p> <p>↓</p> <p>RIVEDERE DOPO 2-4 SETTIMANE</p> <p>↓</p> <p>Migliora: continua 1 mese</p> <p>↓</p> <p>Non migliora: rivedere diagnosi Compliance? Altre cause?</p> <p>↓</p> <p>Aumenta steroide topico</p> <p>↓</p> <p>Aggiunge antistaminico</p> <p>↓</p> <p>Rinorea aggiunge ipratropio</p> <p>↓</p> <p>Aggiunge decongestionate steroide orale</p> <p>↓</p> <p>Non migliora: CONSIDERARE CHIRURGIA</p>
Misure di prevenzione/allontanamento dell'allergene			
Se congiuntivite aggiungere antistaminico orale o topico o cromone topico			
CONSIDERARE IMMUNOTERAPIA			

I farmaci con maggior evidenza di efficacia nella rinite sono gli *antistaminici orali* e gli *steroidi nasali*; nelle raccomandazioni generali, le Linee Guida ARIA ricordano che:

- gli antistaminici orali o topici di *seconda generazione* sono raccomandati per il trattamento della rinite e della congiuntivite in adulti e bambini;
- gli antistaminici di prima generazione *non* sono raccomandati;
- gli antistaminici topici sono raccomandati per il trattamento della congiuntivite allergica.

Gli antistaminici di seconda generazione risultano efficaci su rinorea, starnuti e prurito. Alcuni di essi possiedono attività *antinfiammatorie* e agiscono in parte anche sull'ostruzione. Tra questi, la *desloratadina* ha recentemente evidenziato, per la prima volta tra gli antistaminici in studi randomizzati verso placebo, una significativa efficacia e sicurezza nella terapia delle forme intermittenti <sup>6</sup> e delle forme persistenti <sup>7</sup> secondo la classificazione ARIA <sup>5</sup>. Questi dati si aggiungono ai risultati di una meta analisi del 2007 sull'efficacia

di desloratadina nella terapia della rinite allergica <sup>8</sup>. Gli steroidi nasali (INS) sono raccomandati per il trattamento della rinite allergica in adulti e bambini; secondo le linee guida <sup>5</sup>, sono i farmaci *più efficaci* nella rinite allergica. Il massimo effetto degli steroidi inalatori richiede 24-48 ore, ma un beneficio sui sintomi può evidenziarsi già a partire dalle 12 ore circa. Tra gli steroidi inalatori, *mometasone furoato* è stato il primo INS sostenuto da un'evidenza di livello 1A per l'efficacia del trattamento della rinite allergica <sup>9</sup>. I corticosteroidi nasali sono notevolmente efficaci sull'*ostruzione nasale*, il sintomo che impatta più negativamente sulla qualità della vita dei pazienti, anche per le pesanti conseguenze sul sonno. A questo proposito va ricordata l'efficacia di mometasone furoato sui disturbi del sonno in soggetti rinitici <sup>10</sup>. I più recenti corticosteroidi nasali hanno mostrato un eccellente profilo di sicurezza, anche per un *uso prolungato*, e la capacità di poter migliorare gli eventuali sintomi oculari concomitanti, come nel caso di mometasone furoato in una recente meta-analisi <sup>11</sup>.

## Asma e rinite concomitanti

Nel soggetto allergico un fenotipo di assai frequente riscontro è quello caratterizzato dalla *presenza contemporanea* di rinite ed asma; va ricordato che la rinite non trattata correttamente peggiora il controllo dell'asma, aumenta il rischio di attacchi asmatici e di ricoveri ospedalieri e ha un impatto decisamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti asmatici. Appare pertanto interessante considerare il ruolo della terapia della rinite sull'eventuale asma concomitante. I farmaci con maggiore evidenza di efficacia nella *comorbidità rinite-asma* sono gli steroidi nasali, gli antileucotrieni, l'immunoterapia specifica e l'anticorpo monoclonale anti IgE. In un recente lavoro italiano<sup>12</sup>, mometasone furoato spray nasale ha evidenziato, in pazienti con concomitante rinite persistente e asma intermittente, un significativo miglioramento della qualità di vita globale e dei sintomi a carico delle alte e basse vie respiratorie. Mometasone furoato in monosomministrazione serale si è inoltre recentemente dimostrato più efficace degli antistaminici nell'ottenere un buon controllo dei sintomi sia rinitici che asmatici in caso di comorbidità<sup>13</sup>. Nei pazienti con rinite ed asma appare poi indicato l'utilizzo in monoterapia (forme asmatiche intermittenti e lievi) o in aggiunta allo steroide inalatorio, dell'antileucotrieno. Una recente sub-analisi<sup>14</sup> del già citato studio MONICA<sup>4</sup> ha evidenziato che i pazienti decisamente più responsivi all'aggiunta di montelukast erano costituiti da soggetti con *associazione rinite-asma* (buon controllo dell'asma ottenuto nel 75% dei casi, contro il 55% dei soggetti con sola asma). Non sorprendono quindi le considerazioni riportate nelle recenti revisioni italiane delle Linee Guida GINA<sup>1</sup>, dove si ricorda che la combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni può rappresentare una valida opzione terapeutica, specialmente nei pazienti con funzione polmonare nella norma *e/o rinite allergica* e che l'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di corticosteroidi inalatori, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e *concomitante rinite allergica* (A). Un punto a favore dell'aggiunta degli antagonisti dei cys-leucotrieni nei pazienti allergici con comorbidità rinite-asma è inoltre rappresentato dall'efficacia sulla *sintomatologia nasale*. Come riconosciuto infatti dalle Linee Guida ARIA<sup>5</sup> gli antileucotrieni nella rinite possono incrementare come farmaci aggiuntivi il beneficio ottenuto con la terapia standard (antistaminici *e/o* steroidi topici) (B). Ovviamente va ribadito (nota AIFA 82) che gli antileucotrieni possono essere utilizzati nel trattamento della rinite quando coesistono i sintomi di asma bronchiale, con una particolare indicazione in caso di presenza di asma da sforzo (situazione assai frequente anche nei soggetti asmatici allergici).

## E l'immunoterapia specifica?

L'immunoterapia allergene specifica (ITS) può essere somministrata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT). Le Linee Guida ARIA<sup>5</sup> ricordano che:

- la prescrizione dell'ITS richiede una *precisa diagnosi* di malattia IgE-mediata;
- l'ITS sottocutanea è *efficace* nella rinite e nell'asma dell'adulto e del bambino, ma comporta un certo rischio di effetti collaterali (talvolta gravi). La SLIT è efficace nella rinite e nell'asma dell'adulto e del bambino. Il profilo di sicurezza è molto buono;
- l'ITS è l'unica terapia in grado di *modificare* la storia naturale della malattia. Essa può ridurre il rischio di insorgenza successiva di asma (prevenzione secondaria) e la comparsa di nuove sensibilizzazioni;
- l'ITS ha dimostrato di *mantenere* l'efficacia clinica per vari anni dopo la sospensione.

## Complicanze di tipo infettivo

La rinite allergica, soprattutto se non adeguatamente trattata, costituisce un importante fattore di rischio per complicanze infettive *rino-sinusal* e *rino-sinusobronchiali*. Per quanto riguarda la *rinossinusite acuta*, le *EPOS Primary Care Guidelines*<sup>15</sup> attribuiscono evidenza di tipo IA, grado di raccomandazione A, all'uso dell'antibiotico, ma va ricordata la necessità di un farmaco efficace sull'"infernal trio": *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Gli studi di confronto tra le cefalosporine ed amoxicillina-acido clavulanico non hanno evidenziato differenze in termini di risoluzione o miglioramento dell'infezione rinosinusale<sup>16</sup>. Le cefalosporine peraltro si sono dimostrate più maneggevoli e tollerabili, con una riduzione dei drop-out per eventi avversi di oltre il 50%<sup>16</sup>. Ciò è risultato particolarmente evidente in due studi di confronto tra ceftibuten in monosomministrazione ed amoxicillina-acido clavulanico tid, in cui a fronte di risultati simili nella risoluzione clinica e nell'eradicazione<sup>17,18</sup>, l'incidenza di effetti collaterali (ed in particolare quelli gravi) nel trattamento cefalosporinico è risultata significativamente inferiore<sup>18</sup>. Queste caratteristiche appaiono molto importanti nel trattamento della rinossinusite acuta in età pediatrica<sup>19</sup>. Con evidenza di tipo Ib, grado di raccomandazione A, le *EPOS Guidelines*<sup>15</sup> suggeriscono il possibile uso dello steroide topico nasale e dell'associazione antibiotico/steroidi topico nasale. A tale proposito va ricordato che, nella rinossinusite acuta, l'associazione amoxiclav bid/mometasone furoato 200 mcg bid, si è dimostrata più efficace rispetto al solo antibiotico<sup>20</sup>. Il razionale consiste nel miglior controllo dell'infiammazione nasale, momento patogenetico cruciale nei sintomi della rinossinusite acuta. Le *EPOS Primary Care Guidelines* attribu-

iscono infine un'evidenza di tipo Ib, grado di raccomandazione B, all'utilizzo di antistaminici orali nei pazienti allergici con rinosinusite acuta.

### Bibliografia

- 1 Progetto Mondiale Asma - Linee Guida Italiane (*Progetto LIBRA 2010*: [www.ginasma.it](http://www.ginasma.it)).
- 2 FDA announcement on LABAS. [www.fda.gov](http://www.fda.gov). 18 Feb 2010.
- 3 Zeidler M, Corren J, Tashkin DP. *Use of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in the treatment of asthma*. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1295-305.
- 4 Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, et al. *Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study*. *Respir Med* 2010;104:644-51.
- 5 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen*. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
- 6 Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. *Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study*. *Allergy* 2009;64:1516-23.
- 7 Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. *Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis – a GA<sup>2</sup>LEN study*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:395-402.
- 8 Canonica GW, Tarantini F, Compalati E et al. *Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials*. *Allergy*. 2007;62:359-66.
- 9 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials*. *Allergy* 2008;63:1280-91.
- 10 Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, et al. *Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:65-74.
- 11 Bielory L, Chun Y, Bielory BP, et al. *Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis*. *Allergy* 2011 Jan 25 [Epub ahead of print].
- 12 Baiardini I, Villa E, Rogkakou A, et al. *Effects of mometasone furoate on the quality of life: a randomized placebo-controlled trial in persistent allergic rhinitis and intermittent asthma using the Rhinasthma questionnaire*. *Clin Exp Allergy* 2010 Dec 1 [Epub ahead of print].
- 13 Price D, Kemp L, Sims E, et al. *Observational study comparing intranasal mometasone furoate with oral antihistamines for rhinitis and asthma*. *Prim Care Respir J* 2010;19:266-73.
- 14 Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, et al. *A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients*. *J Asthma* 2010;47:986-93.
- 15 Thomas M, Yawn BP, Price D, et al. *EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 – a summary*. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
- 16 Fokkens W, Lund V, Mullol J; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group*. *Rhinol Suppl* 2007;(20):1-136.
- 17 Sterkers O. *Efficacy and tolerability of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis*. *Chemotherapy* 1997;43:352-7.
- 18 De Abate CA, Perrotta RJ, Dennington ML. *The efficacy and safety of once-daily ceftibuten compared with co-amoxiclav in the treatment of acute bacterial sinusitis*. *J Chemother* 1992;4:358-63.
- 19 Simon MW. *Treatment of acute sinusitis in childhood with ceftibuten*. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:269-72.
- 20 Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. *Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group*. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630-7.