

ASMA

strategie terapeutiche inalatorie

**ALESSIA PEZZER, SARAH KAWAWI
MAURIZIO PASTORELLO**

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE
FARMACEUTICO ASP PALERMO
VIA PINDEMONTI N.88, PALERMO.
dipfarmaco@asppalermo.org

INDICE

<i>DEFINIZIONE</i>	3
<i>DIAGNOSI STRUMENTALE</i>	5
<i>TRATTAMENTI FARMACOLOGICI</i>	3
<i>ADERENZA ALLA TERAPIA INALATORIA</i>	22
<i>ASMA: IMPATTO ECONOMICO DELLA TERAPIA</i>	23
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	24

DEFINIZIONE

L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata da un'inflammatione diffusa delle vie aeree che porta a una broncocostrizione completamente o parzialmente reversibile, caratterizzata da dispnea, senso di costrizione toracica, tosse e respiro sibilante, tutte cause determinanti di iperattività e inflammatione delle vie aeree¹.

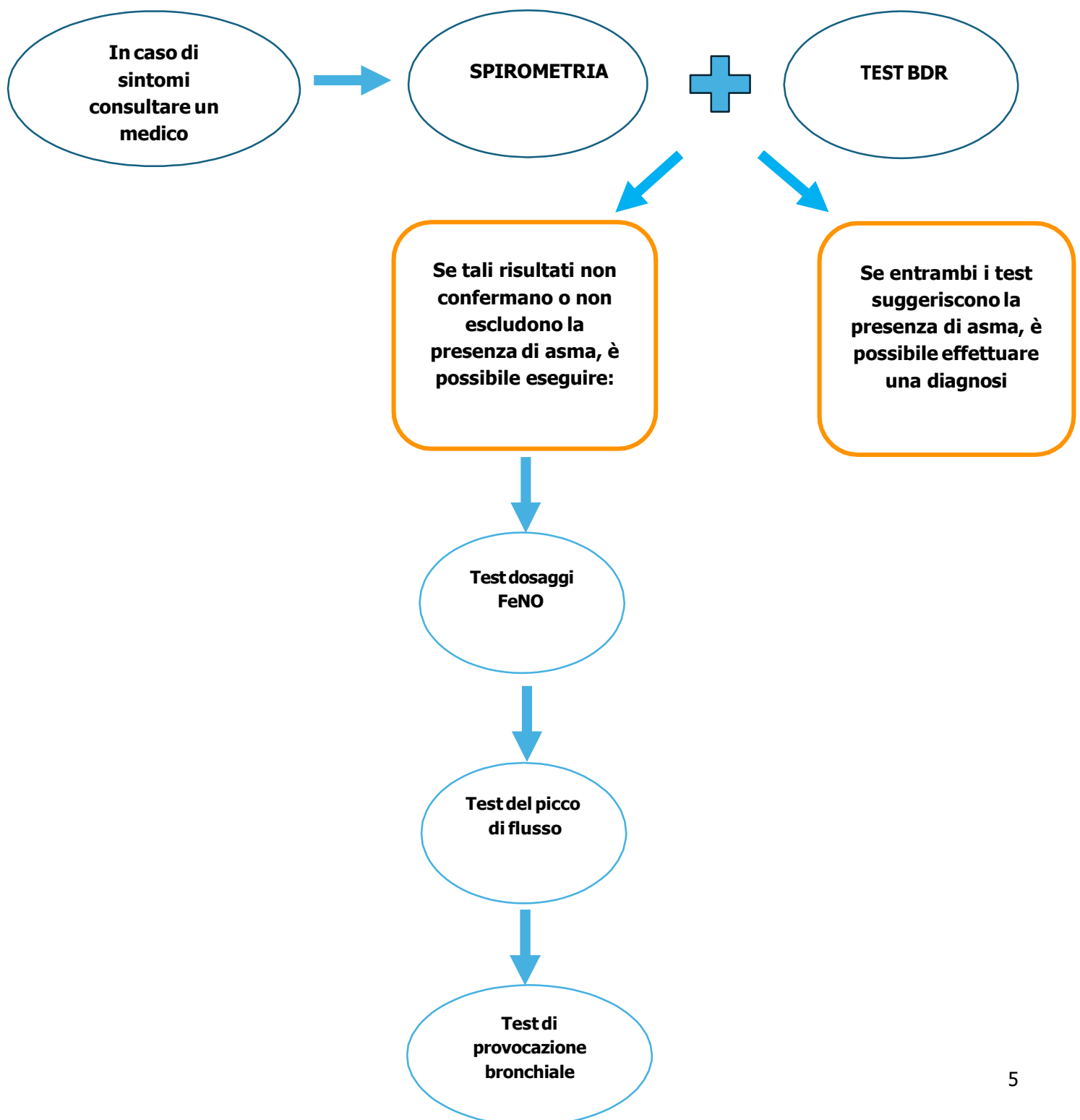
Questi, possono risolversi spontaneamente o in risposta a farmaci e talvolta possono anche essere assenti per settimane o mesi.

A seconda dei sintomi presenti, possiamo distinguere diverse tipologie di asma, come:

- **Asma allergico:** tipologia di asma più comune che si manifesta spesso durante l'infanzia ed è legato a una storia di allergie come eczema o allergia ad alimenti. Questa tipologia di asma risponde bene al trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS);
- **Asma non allergico:** presente in pazienti che non presentano allergie evidenti e i pazienti rispondono meno al trattamento con i ICS;
- **Asma variante con tosse e asma predominante con tosse:** la tosse cronica è il sintomo principale, soprattutto nei bambini ma anche negli adulti; non sempre si riscontra una limitazione nel flusso aereo e in alcuni casi si può notare una buona risposta in seguito a trattamento con broncodilatatori o ICS.
- **Asma nell'adulto ad esordio tardivo:** si sviluppa nell'età adulta, più frequentemente nel sesso femminile e non sempre è legata ad allergie; può risultare difficile da controllare e risponde meno bene al trattamento con ICS.
- **Asma con limitazione persistente del flusso aereo:** i pazienti affetti da tale condizione presentano un'ostruzione delle vie aeree non del tutto reversibile a causa di una rimodellazione cronica delle stesse. Questo fenotipo è simile alla broncopneumonia cronica ostruttiva (BPCO) e si osserva soprattutto in pazienti con asma di lunga durata.
- **Asma con obesità:** in pazienti obesi, l'asma può presentarsi con sintomi più gravi ma con poca inflammatione evidente delle vie aeree. Spesso rispondono meno bene alla terapia standard e mostrano un'inflammatione meno eosinofila.

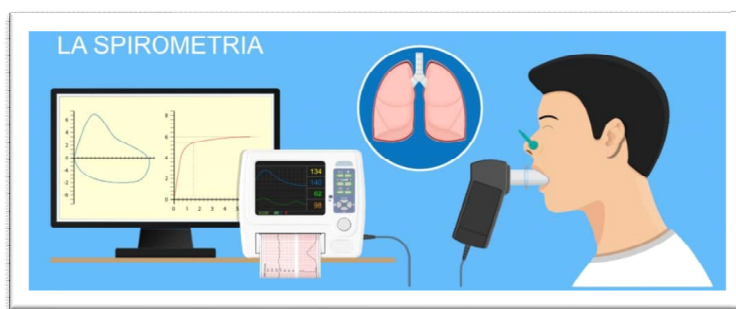
DIAGNOSI STRUMENTALE

La diagnosi di asma deve essere effettuata prima dell'inizio del trattamento, basandosi sull'osservazione di sintomi respiratori tipici come respiro sibilante, dispnea, tosse e senso di costrizione toracica che variano nel tempo e in intensità. Poiché questi sintomi possono comparire anche in altre condizioni cliniche, è essenziale confermare la diagnosi con prove oggettive, idealmente al momento della presentazione clinica. Una volta iniziata una terapia con corticosteroidi inalatori (ICS), infatti, la variabilità dei sintomi e della funzionalità respiratoria può ridursi, rendendo la diagnosi meno certa¹.



SPIROMETRIA

La spirometria è uno degli strumenti principali per la diagnosi dell'asma. Attraverso uno spirometro viene valutato il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) e il rapporto tra FEV1 e la capacità vitale forzata (FEV1/FVC). Un FEV1/FVC ridotto (rispetto al basale o rispetto al limite inferiore della norma) indica una limitazione del flusso aereo espiratorio².



Nel caso dell'asma, la spirometria viene eseguita sia prima che dopo la somministrazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione (come il salbutamolo), per verificare se l'ostruzione bronchiale è reversibile. La reversibilità dell'ostruzione è infatti una delle caratteristiche distintive dell'asma rispetto ad altre patologie respiratorie croniche, come la BPCO.

Per garantire che la spirometria fornisca dati accurati, è importante che il paziente:

- Non abbia assunto broncodilatatori nelle 24 ore precedenti l'esame;
- Non presenti infezioni respiratorie nelle ultime 2 settimane;
- Eviti pasti abbondanti nell'ora che precede il test;

Possibili errori durante l'esecuzione

Affinché il test sia valido, è essenziale una corretta collaborazione del paziente. Tra gli errori più comuni che possono compromettere il risultato ci sono:

- Sforzo espiratorio non massimo;
- Perdita di aria tra le labbra e il boccaglio;
- Espirazione o inspirazione incompleta;
- Tosse durante il test;
- Ostruzione del boccaglio con la lingua;
- Postura non corretta.

Qualora i risultati suggeriscano una condizione asmatica, si procederà con un test bronco dinamico di reversibilità (BDR) per confermare eventuale diagnosi.

TEST BRONCODINAMICO DI REVERSIBILITA' (BDR)

Prevede l'assunzione di una piccola quantità di broncodilatatore che aiuta a dilatare le vie aeree così da alleviare immediatamente l'insorgenza di eventuali sintomi, facilitando la respirazione. Dopo tale assunzione, si esegue una spirometria per constatare se è avvenuto un cambiamento in queste. Se il paziente, dovesse iniziare a respirare meglio, significa che il medicamento ha impedito il restringimento delle vie aeree. Qualora i risultati della spirometria e del test BDR suggeriscano che una persona soffra di asma, la diagnosi sarà confermata.

Inoltre, tale condizione, può essere confermata o esclusa tramite ulteriori esami, quali:

Test dell'ossido nitrico esalato frazionato (FeNO)

Consiste nel respirare all'interno di un macchinario che misura la quantità di ossido nitrico nell'aria espirata; valori elevati suggeriscono la presenza di infiammazione nei polmoni¹.



Tale condizione può essere presente anche in assenza di asma, ad esempio a causa di una rinite allergica o di un eczema; per questo motivo, tali risultati, dovrebbero essere confrontati con quelli degli altri test.

Picco di flusso espiratorio (PEFR)

Conosciuto anche come "picco di flusso", misura la velocità massima di espirazione dell'aria dai polmoni dopo un'inspirazione completa, consentendo di valutare lo stato della resistenza polmonare¹.



Registrandi i parametri per un determinato periodo, è possibile stabilire quando peggiorano i sintomi e il motivo di tale peggioramento.

Test di provocazione bronchiale

Il test di provocazione bronchiale è un esame che serve a valutare la sensibilità delle vie respiratorie e può aiutare a diagnosticare l'asma quando gli altri test non forniscono risultati conclusivi.

Si basa sull'esporre le vie aeree a uno stimolo irritante (come una sostanza inalata o l'esercizio fisico) per osservare se si verifica un restringimento dei bronchi. Nei soggetti asmatici, questa reazione avviene più facilmente rispetto a chi ha polmoni sani. Il medico valuta così la reattività bronchiale e verifica se i sintomi dell'asma possono essere riprodotti e successivamente alleviati con farmaci specifici³.

Esistono due principali modalità del test:

- **Test diretto**, in cui si inala una sostanza che stimola le vie aeree;
- **Test indiretto**, in cui si svolge un'attività fisica controllata.

Il test viene eseguito solo in ambienti protetti (ospedali o centri specializzati), sotto la supervisione continua di un medico esperto, pronto a intervenire in caso di difficoltà respiratorie. Alla fine del test, viene somministrato un farmaco broncodilatatore per riportare la respirazione alla normalità.

Poiché può causare un certo disagio, il test di provocazione bronchiale viene preso in considerazione solo quando realmente necessario, e sempre dopo un confronto con il proprio medico.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI INALATORI

Una volta confermata la diagnosi, si procede con l'impostazione di un piano terapeutico graduale, basato sulla gravità della malattia, frequenza dei sintomi e sul livello di controllo ottenuto nel tempo.

La gestione farmacologica dell'asma si basa prevalentemente sull'impiego di farmaci per via inalatoria, che rappresentano lo standard di trattamento per il loro rapido effetto locale e la ridotta incidenza di effetti sistemici.

La terapia farmacologica si distingue in due grandi categorie³:

- **farmaci di controllo** (a lungo termine), destinati alla gestione quotidiana della malattia e alla riduzione dell'infiammazione bronchiale,
- **farmaci di sollievo** (al bisogno), impiegati per alleviare rapidamente i sintomi acuti

Negli ultimi anni, sono state introdotte strategie terapeutiche integrate come la terapia AIR e la terapia MART, che combinano controllo e sollievo in un'unica soluzione.

Farmaci di controllo

I farmaci di controllo mirano a gestire due aspetti dell'asma: i sintomi attuali e il rischio futuro. Tradizionalmente, il termine "farmaco di controllo" era usato per indicare farmaci ICS assunti regolarmente, e spesso veniva usato in modo intercambiabile con "farmaco di mantenimento". Oggi, per evitare ambiguità, si preferisce parlare di "trattamento contenente ICS" o "trattamento di mantenimento", specificando chiaramente l'uso previsto³.

Farmaci di sollievo

Gli inalatori di sollievo sono utilizzati per ottenere un rapido miglioramento dei sintomi. Si tratta spesso di inalatori da usare al momento della crisi asmatica o prima dell'attività fisica, nel caso di asma da esercizio. Tra i più comuni ci sono i SABA (beta-agonisti a breve durata come salbutamolo o terbutalina) e le combinazioni ICS-formoterolo o ICS-SABA usate "al bisogno"¹.

È importante sottolineare che i SABA non devono essere usati come unica terapia nei pazienti che necessitano di trattamento regolare. Inoltre, gli inalatori contenenti ICS-formoterolo possono essere impiegati anche in questo contesto, offrendo un'azione antinfiammatoria e broncodilatatrice.

TRATTAMENTO DI MANTENIMENTO

Il trattamento di mantenimento dell'asma è prescritto per l'uso quotidiano anche in assenza di sintomi, secondo una programmazione regolare. Comprende farmaci destinati a essere utilizzati in modo continuativo, come i corticosteroidi inalatori (ICS), le combinazioni ICS-LABA (beta-agonisti a lunga durata), ICS-LABA-LAMA (terapia triplice), i LTRA (antagonisti dei recettori dei leucotrieni) e la terapia biologica.

Antinfiammatorio a Rapida Azione (AIR)

L'inalatore AIR contiene una combinazione di un corticosteroide inalatorio a bassa dose e un broncodilatatore a rapida azione. Questi inalatori includono farmaci come budesonide-formoterolo, beclometasone-formoterolo o combinazioni simili.

Nonostante l'interesse per l'uso degli ICS-formoterolo al bisogno nelle fasi iniziali dell'asma (terapia "AIR-only"), le evidenze sono ancora limitate e questa strategia si applica solo in alcune situazioni. In generale, gli AIR vengono utilizzati come parte di un trattamento più ampio, combinando terapia di mantenimento e di sollievo.

Mantenimento-Terapia di Sollievo (MART)

La terapia MART (Maintenance and Reliever Therapy) prevede l'uso combinato di farmaci ICS-formoterolo sia come trattamento quotidiano sia al bisogno, con lo stesso inalatore. Tra i LABA, solo il formoterolo è adatto a questo scopo, in quanto ha sia una lunga durata d'azione che una rapida insorgenza d'azione, i cosiddetti "beta-2 agonisti ad azione rapida e lunga". Questo regime è pensato per semplificare la terapia e migliorare il controllo dell'asma, soprattutto nei pazienti con sintomi variabili.

I pazienti che seguono la MART assumono ogni giorno una dose di mantenimento e, in caso di sintomi, utilizzano lo stesso inalatore per ottenere un sollievo immediato.

La MART può essere indicata per pazienti con asma di grado da moderato a severo, laddove non sia sufficiente una terapia regolare con ICS-LABA o quando si desidera ridurre l'uso di SABA.

In commercio sono disponibili diverse specialità medicinali contenenti differenti molecole, ciascuna a dosaggio basso, medio o elevato. Inoltre, i vari ICS si distinguono tra loro per efficacia terapeutica e durata d'azione nelle 24 ore. Di seguito vengono riportati i dosaggi disponibili per ciascuna molecola in pazienti adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni (Fig.1).

Corticosteroidi inalatori (ICS)	Dose giornaliera totale (mcg)		
	bassa	media	alta
Beclometasone dipropionato (pMDI)	200-500	>500-1000	> 1000
Beclometasone dipropionato (DPI o pMDI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI o pMDI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoato (DPI)	100		200
Fluticasone propionato (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionato di fluticasone (pMDI)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoato (DPI)	Dipende dal dispositivo DPI: vedere le informazioni sul prodotto		
Mometasone furoato (pMDI)	200-400		>400

Fig.1: bassa, media e alta dose giornaliera totale di ICS. Inalatore a polvere secca (DPI), inalatore pressurizzato a dose misurata (pMDI)¹.

La durata d'azione degli ICS è un aspetto clinicamente rilevante nella scelta della terapia, poiché ne determina la frequenza di somministrazione durante le 24h. Questa caratteristica è associata alla durata di occupazione del recettore dei glucocorticoidi (GR) (Fig.2) che a sua volta dipende sia da fattori farmacocinetici correlati alla struttura chimica del principio attivo (velocità di assorbimento, distribuzione, eliminazione) nonché farmacodinamici (costante di affinità recettoriale). Nel grafico sottostante viene evidenziato la durata in ore di occupazione di almeno il 90% del recettore dei glucocorticoidi effettuato da varie tipologie di ICS⁴.

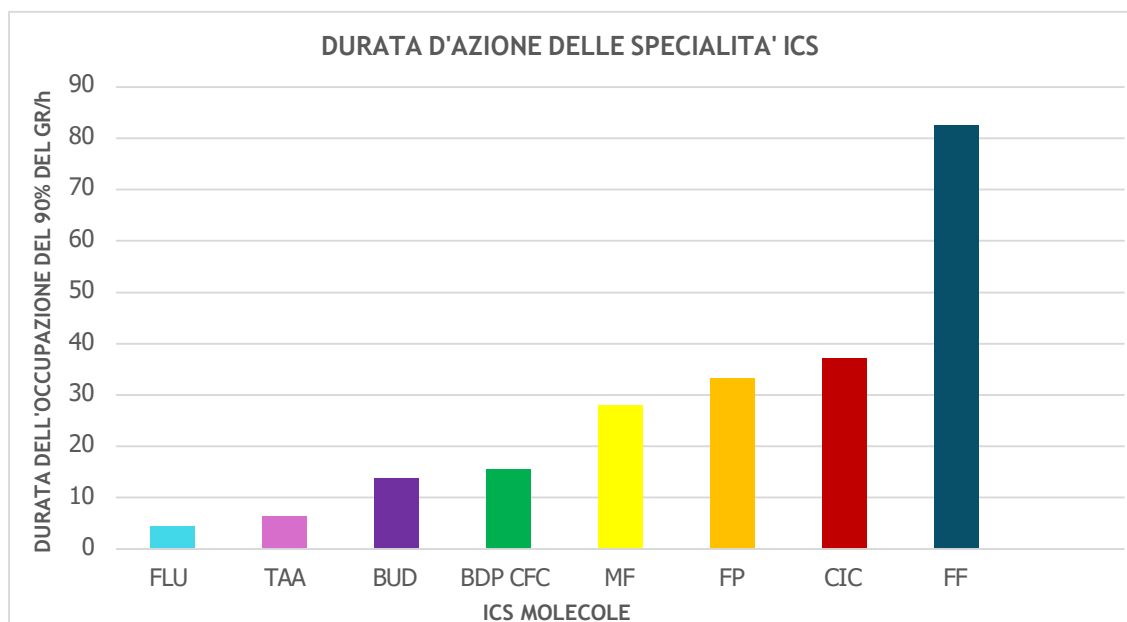


Fig.2: Flunisolide (FLU, 640 µg quattro volte al giorno) e triamcinolone acetoneide (TAA, 1200 µg tre volte al giorno) mostrano una durata di occupazione del recettore dei glucocorticoidi (GR) limitata rispetto ad altre specialità, come budesonide (BUD, 800 µg due volte al giorno), beclometasone diipropionato (BDP, 800 µg due volte al giorno), mometasone furoato (MF, 400 µg una volta al giorno) e fluticasone propionato (FP, 500 µg due volte al giorno) con durata intermedia. L'effetto più prolungato si ottiene con ciclesonide (CIC, 320 µg una volta al giorno) e in particolare con fluticasone furoato (FF, 100 µg una volta al giorno)⁴.

Per confrontare in modo efficace i principali corticosteroidi inalatori (ICS) impiegati, si può utilizzare un sistema di equivalenza basato sul beclometasone dipropionato (BDP) CFC MDI come farmaco di riferimento per confrontare l'efficacia polmonare e l'esposizione sistemica. Questo approccio consente di valutare e comparare i diversi ICS, offrendo un quadro standardizzato, utile nella pratica clinica (**Fig.3**)⁴.

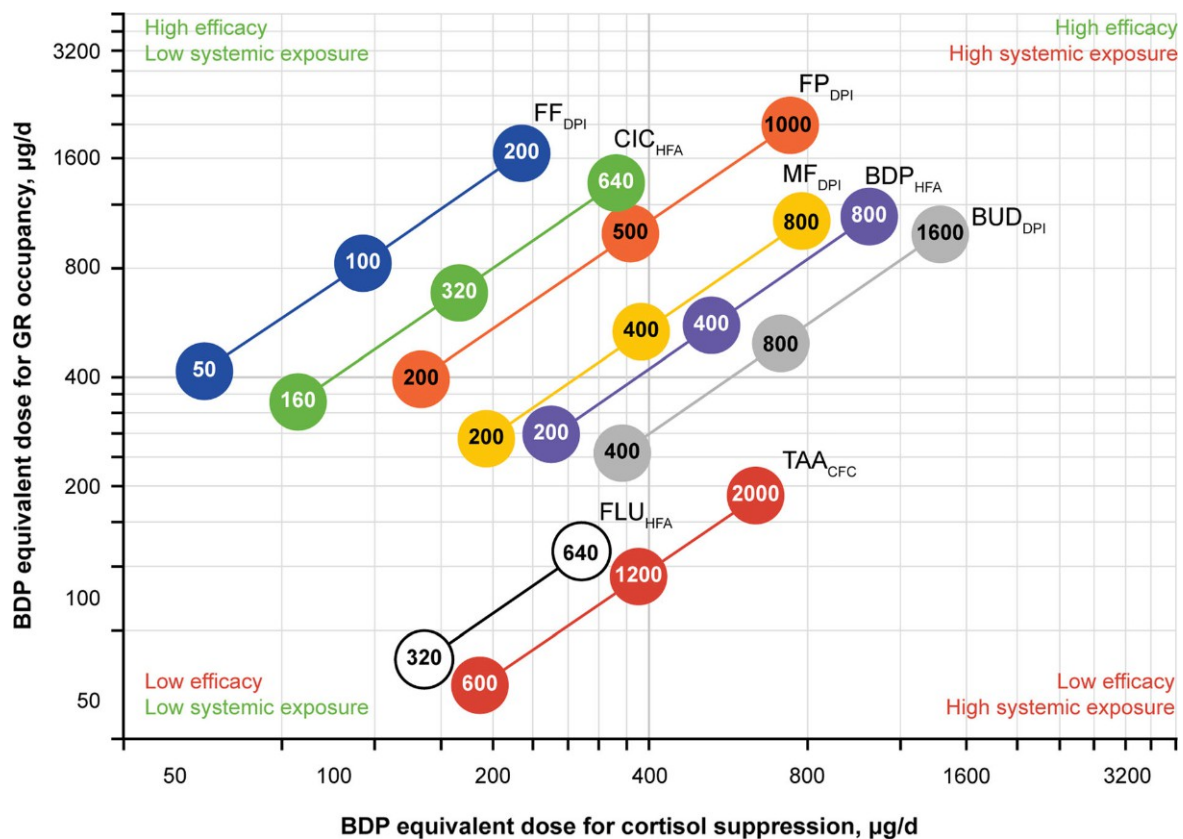


Fig.3: equivalenza delle dosi di ICS: espresse come dosi di beclometasone dipropionato (BDP) CFC MDI, considerando l'efficacia polmonare e l'esposizione sistemica. Ogni regime terapeutico di ICS è rappresentato in termini di dose equivalente di BDP necessaria ad ottenere la stessa percentuale di occupazione dei recettori dei glucocorticoidi (asse verticale) e la stessa soppressione del cortisolo nelle 24h (asse orizzontale). La figura è suddivisa in 4 quadranti, con una dose di riferimento di 400 mcg/die di BDP (200mcg due volte al giorno). Rispetto a questo punto di riferimento, gli altri regimi ICS vengono posizionati in base all'efficacia polmonare e all'esposizione sistemica. Questo, consente di valutare, a parità di effetto terapeutico, quali molecole presentino una maggiore efficacia polmonare e/o minore esposizione sistemica. Fluticasone furoato inalatore di polvere secca (FF_{DPI}), ciclesonide idrofluoroalcano (CIC_{HFA}), fluticasone propionato inalatore di polvere secca (FP_{DPI}), mometasone furoato inalatore di polvere secca (MF_{DPI}), beclometasone dipropionato idrofluoroalcano (BDP_{HFA}), budesonide inalatore di polvere secca (BUD_{DPI}), flunisolide idrofluoroalcano (FLU_{HFA}) e triamcinolone acetone clorofluorocarburo (TAA_{CFC})⁴.

Dopo aver analizzato le caratteristiche dei corticosteroidi inalatori (ICS), risulta essere di fondamentale importanza nel trattamento dell'asma, analizzare la selettività d'azione dei farmaci β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA). Il grafico di seguito rappresentato (**Fig.4**) mostra la selettività β_2/β_1 dei principali β_2 -agonisti, parametro fondamentale per valutare la specificità d'azione, al fine di ottimizzare l'efficacia broncodilatatrice, riducendo gli effetti collaterali cardiovascolari⁵.

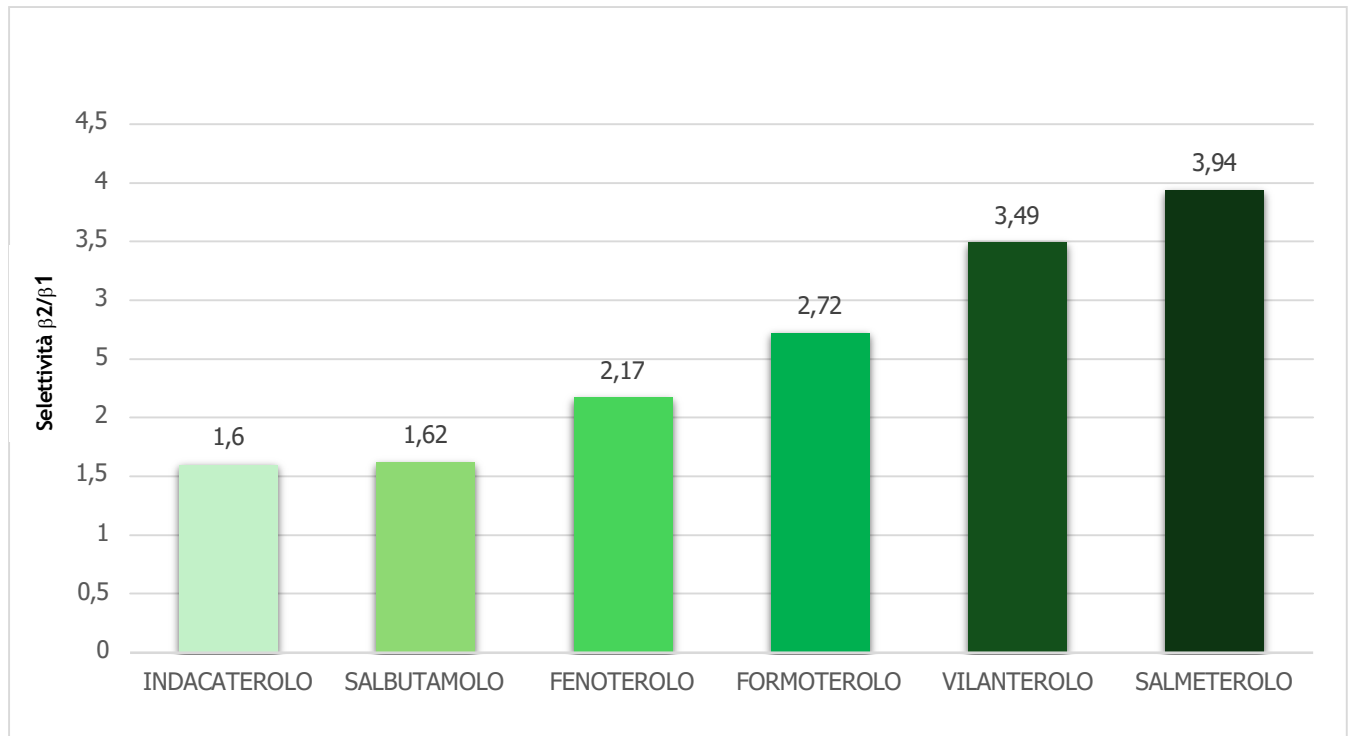


Fig.4: Selettività β_2/β_1 dei principali farmaci β_2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA). I valori sono espressi come Log del rapporto tra le costanti di affinità recettoriali β_2/β_1 ⁵.

TERAPIA INALATORIA SECONDO LE LINEE GUIDA GINA

Secondo le linee guida GINA, il trattamento dell'asma in pazienti adulti e adolescenti, viene articolato in due percorsi (**TRACK**) terapeutici con un approccio terapeutico articolato in livelli progressivi di intensità: **STEP 1–3**: terapia inalatoria di base e **STEP 4–5**: terapia inalatoria massimizzata (alte dosi di ICS/LABA, aggiunta di LAMA o triplice terapia) ¹.

Condizione del paziente	Track 1 (preferito)	Track 2 (alternativo)*	Step
 Sintomi non molto frequenti : < 1-2 giorni/settimana	Basse dosi ICS-formoterolo al bisogno	ICS basso dosaggio assunto ogni volta che si assume SABA	STEP 1
 Sintomi < 3-5 giorni/settimana con normale funzione polmonare o lievemente ridotta		ICS basso dosaggio + SABA al bisogno	STEP 2
 Sintomi quasi tutti i giorni: ≥ 4 giorni/settimana o risvegli notturni ≥ 1, o funzione polmonare ridotta	MART: ICS-formoterolo basso dosaggio di mantenimento + al bisogno	ICS-LABA basso dosaggio di mantenimento + SABA al bisogno o + ICS-SABA al bisogno oppure ICS a dose media + SABA al bisogno	STEP 3
 Sintomi quotidiani, o risvegli notturni ≥ 1 con funzione polmonare ridotta o recente riacutizzazioni	MART: ICS-formoterolo dose media di mantenimento + al bisogno	ICS-LABA a dose media di mantenimento + SABA al bisogno o + ICS-SABA al bisogno	STEP 4
 Asma grave, sintomi persistenti nonostante terapia	Aggiunta di LAMA**; considerare un trattamento di mantenimento ad alto dosaggio con ICS-formoterolo; considerare l'uso di farmaci biologici	Aggiunta di LAMA**; considerare un trattamento di mantenimento ad alto dosaggio con ICS-LABA; considerare l'uso di farmaci biologici	STEP 5

* questa strategia viene considerata un'alternativa al **Track 1** nei seguenti casi:

- se il primo approccio non può essere adottato;
- se il paziente ha un buon controllo dell'asma, segue correttamente la terapia e non ha avuto riacutizzazioni nell'ultimo anno;

Nello **STEP 1**, il paziente utilizza un broncodilatatore a breve durata d'azione (SABA) insieme a un corticosteroide inalatorio a basso dosaggio per alleviare i sintomi. Se non è disponibile una combinazione già pronta, è necessario assumere l'ICS subito dopo il SABA;

Dallo **STEP 2** allo **STEP 5**, il farmaco da usare al bisogno può essere un SABA da solo o una combinazione ICS-SABA.

****** l'unica specialità LAMA autorizzata per il trattamento dell'asma è a base di **tiotropio 2,5 MCG**, indicato come trattamento broncodilatatore aggiuntivo di mantenimento in pazienti adulti con asma, già trattati con la combinazione di mantenimento a base di corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti a lunga durata d'azione, che hanno manifestato una o più riacutizzazioni gravi nel corso dell'ultimo anno.

Prima di optare per questo schema terapeutico, è essenziale accertarsi che il paziente sia in grado di seguire correttamente la terapia con corticosteroidi per via inalatoria. Una scarsa aderenza può portare all'uso esclusivo del SABA, aumentando così il pericolo di gravi peggioramenti.

Il trattamento iniziale deve essere scelto sulla base di:

- **Frequenza dei sintomi:**
 - a) diurni: occasionali (≤ 2/mese), frequenti (> 2 settimana), quotidiani;
 - b) notturni: occasionali (≤ 2/mese), frequenti (> 2/settimana)
- **Presenza di fattori di rischio per riacutizzazioni**

In genere, il trattamento deve essere iniziato partendo dallo step 1, 2 o 3, ma in base alla sintomatologia questo può variare:



E' raccomandato una rivalutazione clinica del paziente come segue:

- Dopo 2-4 settimane dopo una riacutizzazione
- Dopo 1-2 mesi dall'inizio della terapia
- Dopo 3-6 mesi in pazienti già in trattamento

Risulta di fondamentale importanza, al fine del raggiungimento del target terapeutico, promuovere l'aderenza del paziente al trattamento prescritto e la corretta tecnica d'uso degli inalatori, pertanto occorre:

- Rinforzare regolarmente l'importanza dell'aderenza terapeutica e la corretta modalità di utilizzo degli inalatori;
- Verificare il livello di controllo dei sintomi;
- Valutare il rischio di future riacutizzazioni e lo sviluppo di ostruzione bronchiale;

Successivamente, decidere la terapia di mantenimento o valutare se sia opportuno procedere a uno **step-up** o a uno **step-down**¹:

-Step-up: indicato in caso di scarso controllo dei sintomi o esacerbazioni ricorrenti, solo dopo avere escluso un'adesione inadeguata, tecnica errata o comorbidità non gestite ⇒ poi si procede con incrementi posologici o aggiunta di LAMA o biologici in contesto di asma grave;

-Step-down: considerato dopo almeno 3 mesi (o anche 6–12 mesi) di buon controllo sintomatico, in assenza o con basse probabilità di rischio futuro ⇒ si riduce gradualmente la posologia mantenendo un monitoraggio ravvicinato.

risulta opportuno valutare i principali fattori modificabili che possono influenzare negativamente l'efficacia del trattamento, quali:

- Fumo di sigaretta: presenta molteplici effetti deleteri nelle persone affette da asma conclamata, aumentando il rischio di ospedalizzazioni e scarso controllo;
- Attività fisica: lo svolgimento di un'attività fisica moderata e regolare apporta importanti benefici per la salute;
- Evitare l'esposizione professionale o domestica ad allergeni.

LA TRIPLICE TERAPIA IN UN UNICO INALATORE (SITT) NELL'ASMA

In pazienti che non raggiungono un adeguato controllo dei sintomi nonostante l'uso combinato di ICS/LABA, la combinazione ICS/LABA/LAMA rappresenta un'importante opzione terapeutica. In Italia sono attualmente disponibili e rimborsate dall'AIFA specifiche triplici terapie inalatorie fisse (ICS/LABA/LAMA) in un unico *device*.

L'utilizzo della triplice terapia in un unico dispositivo (triplice chiusa) rispetto all'uso di due o più device (triplice aperta) offre vantaggi clinici ed economici, ricordato anche nei protocolli regionali e dalle linee guida internazionali GINA, in quanto promuove:

- miglioramento della compliance;
- appropriatezza prescrittiva e migliore gestione delle risorse del SSN: Prima di definire un paziente come affetto da "asma grave" ed eleggerlo alle costose terapie con farmaci biologici, è mandatorio ottimizzare la terapia inalatoria massimizzata (STEP 4–5 GINA) per almeno 3–6 mesi, preferendo appunto le associazioni fisse in unico erogatore.

- La specialità contenente beclometasone, formeterolo e glicopirronio (TRIMBOW®), disponibile con due dosaggi differenti di beclometasone dipropionato e la specialità contenente l'associazione di mometasone furoato, indacaterolo, e glicopirronio (ENERZAIR BREEZHALER®) sono indicate come terapia di mantenimento dell'asma in pazienti adulti per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose elevata di corticosteroidi inalatori non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato una o più riacutizzazioni nell'anno precedente.

RIMBORSABILITÀ SITT

la prescrizione è limitata alle UU.OO di pneumologia, geriatria, medicina interna ed allergologia delle strutture ospedaliere, territoriali o convenzionate con il SSN previa compilazione di PT cartaceo AIFA, rimborsabile nella:

terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di asma per i quali l'associazione di un beta2- agonista a lunga durata d'azione e una dose elevata corticosteroidi non consenta un controllo adeguato dei sintomi, laddove siano soddisfatte, alla prima prescrizione, tutte condizioni di seguito riportate:

Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:

- un valore di $FEV1 \leq 80\%$ del predetto;
- un rapporto $FEV1/FVC \leq 0,7$

Paziente con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.

Di seguito vengono allegati i modelli di piano terapeutico per ciascuna delle specialità medicinali.

Piano Terapeutico per la prescrizione di TRIMBOW

(beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro in associazione fissa) nel trattamento dell'ASMA

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità da parte degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello e da consegnare al paziente in formato cartaceo.

Azienda Sanitaria: _____	
Unità Operativa: _____	
Nome e cognome del medico prescrittore: _____	
Recapito telefonico: _____	
Paziente (nome, cognome): _____	
Data di nascita: ____/____/____	Sesso: M ☐ F ☐
Codice Fiscale: _____	
Indirizzo: _____	
Recapiti telefonici: _____	
ASL di Residenza: _____	
Medico di Medicina Generale: _____	
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione): _____	

Indicazione rimborsata: terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di asma, per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose media oppure elevata di corticosteroidi, non consenta un controllo adeguato dei sintomi, laddove siano soddisfatte, alla prima prescrizione, tutte le condizioni di seguito riportate:

- ☐ Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:
- un valore di $FEV_1 \leq 80\%$ del predetto;
 - un rapporto $FEV_1/FVC \leq 0,7$
- ☐ Paziente con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.

☐ PRIMA PRESCRIZIONE	☐ PROSECUZIONE DI TERAPIA
Dosaggio	Posologia
☐ Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio da 87 µg/5 µg /9 µg.	2 erogazioni due volte al giorno.
☐ Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio da 172 µg/5 µg/ 9 µg.	2 erogazioni due volte al giorno.

NB. Per entrambi i dosaggi del farmaco, le dosi indicate sono anche le dosi massime raccomandate.

Validità del Piano terapeutico: _____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di dodici mesi, oltre i quali sarà possibile rinnovare la prescrizione compilando un nuovo Piano Terapeutico.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data valutazione: ____/____/____

Data scadenza PT: ____/____/____

Timbro e firma del medico prescrittore

Piano Terapeutico per la prescrizione di ENERZAIR BREEZHALER

(indacaterolo acetato/glicopirronio bromuro/mometasone furoato in associazione fissa) nel trattamento dell'ASMA

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità da parte degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello e da consegnare al paziente in formato cartaceo.

Azienda Sanitaria: _____	
Unità Operativa: _____	
Nome e cognome del medico prescrittore: _____	
Recapito telefonico: _____	
Paziente (nome, cognome): _____	
Data di nascita: ____/____/____	Sesso: M ☐ F ☐
Codice Fiscale: _____	
Indirizzo: _____	
Recapiti telefonici: _____	
ASL di Residenza: _____	
Medico di Medicina Generale: _____	
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione): _____	

Indicazione rimborsata: terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di asma per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose elevata di corticosteroidi non consenta un controllo adeguato dei sintomi, laddove siano soddisfatte, alla prima prescrizione, tutte le condizioni di seguito riportate:

1 - Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:

- un valore di FEV1 $\leq$ 80% del predetto;
- un rapporto FEV1/FVC $\leq$ 0,7

2 - Paziente con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione

che abbia richiesto ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.



☐ PRIMA PRESCRIZIONE	☐ PROSECUZIONE DI TERAPIA
Dosaggio	Posologia
☐ Indacaterolo acetato/ glicopirronio / mometasone furoato da 114 µg/46 µg /136 µg.	Una capsula per inalazione una volta al giorno.

NB. Le dosi indicate sono anche le dosi massime raccomandate.

Validità del Piano terapeutico: ____ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di dodici mesi, oltre i quali sarà possibile rinnovare la prescrizione compilando un nuovo Piano Terapeutico.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data valutazione: ____/____/____

Data scadenza PT: ____/____/____

Timbro e firma del medico prescrittore

22A06202



ADERENZA ALLA TERAPIA INALATORIA

PERCHÉ È IMPORTANTE?

Una buona aderenza alla terapia inalatoria è fondamentale per ottenere un controllo ottimale dell'asma, ridurre il rischio di riacutizzazioni e migliorare la qualità di vita. Tuttavia, diversi fattori possono ostacolare la corretta assunzione della terapia. I principali ostacoli all'aderenza

✓ **Fattori farmacologici**

- difficoltà nell'uso dell'inalatore (ad es. errore nell'uso)
- incomprensione delle istruzioni;

✓ **Scarsa aderenza involontaria**

- dimenticanza e -assenza di routine quotidiana;
- percezione che il trattamento non sia necessario;
- negazione della propria condizione di salute;
- preoccupazioni sui possibili effetti collaterali.

✓ **Scarsa aderenza intenzionale**

- percezione che il trattamento non sia necessario;
- soprattutto in assenza di sintomi;
- negazione della propria condizione di salute;
- Timore degli effetti collaterali dei farmaci.

IL RUOLO DEL PROFESSIONISTA SANITARIO

Il professionista sanitario svolge un ruolo essenziale nel favorire l'aderenza terapeutica attraverso una comunicazione chiara, l'educazione del paziente e il coinvolgimento attivo nelle decisioni di cura.

È importante spiegare che **l'asma è una malattia cronica e che la terapia di mantenimento deve essere assunta con regolarità, anche quando i sintomi sono assenti**, per prevenire le riacutizzazioni e mantenere la malattia sotto controllo.

LE RACCOMANDAZIONI GINA

Le Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) raccomandano che, **a ogni visita di controllo**, il clinico:

- valuti l'aderenza alla terapia prescritta;
- verifichi la corretta tecnica di utilizzo dell'inalatore;
- corregga eventuali errori nell'impiego del dispositivo;
- fornisca educazione terapeutica e un piano d'azione personalizzato.

FALLIMENTO TERAPIA INALATORIA

Esclusivamente nelle circostanze in cui la terapia inalatoria sia stata ottimizzata senza raggiungere il controllo persistente della patologia, il paziente può essere definito come affetto da asma grave e, quindi, eleggibile al trattamento con farmaci biologici, nel rispetto dei criteri di eleggibilità stabiliti dall'AIFA.

Pertanto, si evidenzia che il percorso di appropriatezza prescrittiva, anche in termini di sostenibilità, presuppone preliminarmente l'ottimizzazione della terapia inalatoria, anche attraverso il ricorso alla triplice terapia. Evidenze di letteratura indicano come una quota significativa di pazienti in STEP 4–5 GINA possa raggiungere un adeguato controllo della malattia attraverso la sola terapia inalatoria ottimizzata, senza necessità immediata di ricorso a farmaci biologici.

IMPATTO ECONOMICO DELLA TERAPIA INALATORIA

CONSUMO A LIVELLO NAZIONALE

I farmaci dell'apparato respiratorio si confermano anche per il 2024 la settima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica. Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro-capite è in aumento del 2,6% rispetto al 2023. A tale andamento si associa un aumento dei consumi (+2,3%) suggerendo il ricorso a specialità più costose⁶.

Sotto il profilo demografico, il consumo di questi farmaci è risultato più elevato tra i maschi ≥75 anni di età (Fig.5).

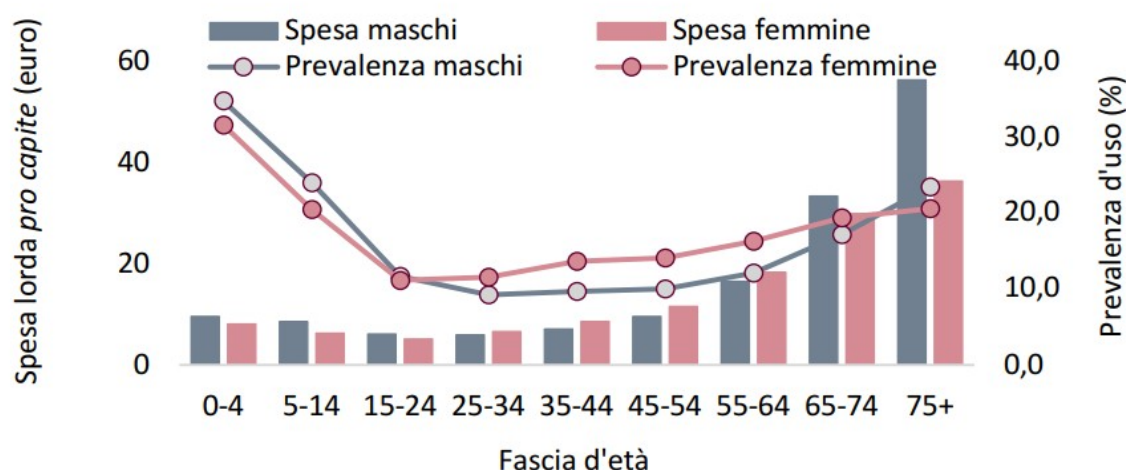


Fig.5: Spesa e prevalenza d'uso dei farmaci respiratori per età e sesso (2024)

DATI DI CONSUMO LOCALI

L'analisi dei dati di consumo farmaceutico nella nostra Regione evidenzia la necessità di adottare interventi tempestivi e coordinati finalizzati all'ottimizzazione dell'impiego delle risorse del Servizio Sanitario Regionale. Nella Provincia di Palermo, il consumo, in regime di farmaceutica convenzionata, dei farmaci per il trattamento delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC R03) ha raggiunto 36,3 DDD/1.000 assistibili/die, con uno scostamento del +8% rispetto alla media regionale siciliana (33,7 DDD/1.000 assistibili/die).

Tale dato evidenzia un margine di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e un impatto significativo sulla spesa farmaceutica, rendendo necessario un tempestivo riallineamento ai parametri di riferimento regionali e nazionali, in coerenza con gli obiettivi previsti dal Decreto Assessoriale dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana n. 782/2026 per il biennio 2026-2027.

AZIONI CORRETTIVE PER RIDURRE I CONSUMI NEL TERRITORIO

- Incentivare le associazioni precostituite: prediligere l'uso della di combinazioni fisse in un unico inalatore, evitando le associazioni estemporanee che risultano economicamente svantaggiose e riducono l'aderenza al trattamento;
- Verificare sistematicamente l'aderenza del paziente alla terapia e la corretta tecnica inalatoria prima di procedere a qualsiasi escalation farmacologica;
- Ottimizzare i tempi della terapia di base (almeno 3-6 mesi) prima di *escalation* di terapia;
- Selezionare, a parità di efficacia clinica e indicazione terapeutica autorizzata, l'opzione terapeutica a minor costo per il sistema sanitario..

BIBLIOGRAFIA

[1] <https://www.asmagrave.org/g-i-n-a-pubblicato-il-documento-2025-di-strategia-per-la-cura-dellasma/>

[2] <https://www.medicinali.AIFA.gov.it>

[3] https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/bif0806_246_0.pdf

[4] J.G. Baker.,R.G.W.Proudman., A Comparison of the Molecular Pharmacological Properties of Current Short, Long, and Ultra- Long- Acting β_2 - Agonists Used for Asthma and COPD, Pharmacology Research C Perspectives,2025.

[5] P.T. Daley-Yates., B.Aggarwal., M.Plank., Pharmacological Basis of Differences in Dose Response, Dose Equivalence, and Duration of Action of Inhaled Corticosteroids, Clinical Pharmacology and Experimental Medicine, GSK Research and Development, Brentford, UK, 2024.

[6] <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed>