

# Pulmonary Perspectives

## Nuovi farmaci $\beta$ -adrenergici long-acting per le malattie delle vie aeree

***Il formoterolo e l'arformoterolo sono farmaci dalla durata di 12 ore ma sono i primi fra i LABA ad essere disponibili in soluzione da nebulizzare***

I broncodilatatori  $\beta$ -adrenergici long-acting (LABA) sono stati introdotti negli Stati Uniti più di un decennio fa, ed il loro preciso ruolo nella pratica clinica è ancora dibattuto.

La recente approvazione ed il lancio di due nuove formulazioni da nebulizzare del formoterolo, arformoterolo (Brovana Inhalation Solution; Sepracor Inc.; Marlborough, MA) e formoterolo (Perforomist Inhalation Solution; Dey, L.P.; Napa, CA), estendono le loro possibilità di impiego. Come i LABA precedentemente approvati, il salmeterolo polvere per inalazione (Serevent, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA) e il formoterolo polvere per inalazione (Foradil; Schering-Plough; Kenilworth, NJ), le due nuove formulazioni sono farmaci dalla durata di 12 ore ma i primi fra i LABA ad essere disponibili come soluzioni da nebulizzare.

Come potrebbero essere impiegate le nuove formulazioni? Entrambi i farmaci sono approvati dall'US Food and Drug Administration per il trattamento di mantenimento della BPCO, e questo sarà il loro ruolo principale. Le linee guida per il trattamento della BPCO raccomandano l'utilizzo di un LABA allo stadio II (gravità moderata).

Come affermano le linee guida della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), "...i broncodilatatori long-acting sono più efficaci e pratici..." rispetto a dosi multiple di un broncodilatatore short-acting (Linee guida e Risorse. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Disponibile dal 27 novembre 2007). Esistono già altri due LABA in polvere secca, ma la disponibilità di LABA in soluzioni da nebulizzare colma una mancanza. Un'ampia percentuale di pazienti con BPCO preferisce assumere i broncodilatatori per nebulizzazione. Alcuni provano un maggiore beneficio da un trattamento per nebulizzazione. Una recente review che ha confrontato i vari metodi di somministrazione delle terapie inalatorie ha trovato che la nebulizzazione era tanto efficace

quanto qualunque altro metodo (Dolovich et al. *Chest* 2005; 127:335). Inoltre, alcuni pazienti hanno difficoltà ad azionare l'inalatore a polvere secca a causa di scarsa abilità manuale, artrite, ictus pregressi, o scarsa capacità visiva. Un'ulteriore considerazione è che, per molti pazienti, il costo dei trattamenti per aerosol viene rimborsato mentre ciò potrebbe non essere vero

nel caso dei trattamenti con polvere secca. Qualora venga scelto un LABA da nebulizzare come broncodilatatore long-acting nella BPCO stadio II, possono essere prescritti sia l'arformoterolo che il formoterolo in formulazioni da nebulizzare due volte al giorno. Tuttavia, al paziente servirebbe ancora un farmaco a rapida azione per il sollievo di un broncospasmo

**SEBBENE ENTRAMBE LE FORMULAZIONI DA NEBULIZZARE DEI LABA SIANO APPROVATE SOLTANTO PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLA BPCO, POSSONO ESSERE TENUTI IN CONSIDERAZIONE ALTRI UTILIZZI OFF-LABEL**

**Dr. Gene L. Colice, FCCP**  
*Editor, Pulmonary Perspectives*

“improvviso” che si verificasse nell’intervallo tra le assunzioni di LABA.

Nessun LABA è approvato per l’utilizzo al bisogno né per la BPCO né per l’asma per questioni di sicurezza. Il problema della sicurezza è l’avvertimento “black box” che l’US Food and Drug Administration ha dato a tutti i LABA. Deriva dagli studi di sicurezza post-marketing con il salmeterolo, che hanno dimostrato un piccolo, ma statisticamente significativo, aumento di mortalità legata a gravi eventi respiratori nel braccio salmeterolo, quantificati in una morte per ogni 650-700 pazienti/anno di trattamento. Un’analisi di sottogruppo ha dimostrato che questi eventi erano concentrati nei pazienti Afro-Americani (Nelson et al. *Chest* 2006; 129:19). I dati sul formoterolo raccolti sistematicamente durante il suo sviluppo hanno anche dimostrato una tendenza verso un lieve incremento di eventi gravi legati all’asma (Martinez. *N Engl J Med* 2006; 353:2637).

L’interpretazione di questi rapporti è stata abbastanza controversa (Nelson. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:3). Gli eventi potrebbero essere interpretati come dovuti ai LABA che fanno sì che gli asmatici, che stiano iniziando una riacutizzazione, evitino di ricevere un trattamento adeguato fintantoché una crisi non diventi inevitabile. Ciononostante, l’avvertenza “black box” è stata imposta a tutti i LABA, comprese le due nuove formulazioni da nebulizzare discusse in questo articolo.

Una conclusione che può essere tratta riguardo il rischio, se esiste, dell’utilizzo dei LABA, è che le evidenze disponibili non suggeriscono alcun rischio fatale o quasi fatale derivante dall’utilizzo dei LABA in pazienti con BPCO. Infatti, uno studio molto ampio della durata di 3 anni noto come TORCH (Torward a Revolution in COPD Health) ha previsto due bracci che hanno esposto pazienti con BPCO ad un trattamento di ~8000 pazienti/anno di salmeterolo, sia in monoterapia che come componente dell’associazione fluticasone-salmeterolo (Calverley et al. *N Engl J Med* 2007; 356-775). Non sono state riscontrate ulteriori morti nei gruppi trattati con salmeterolo. Al contrario, la mortalità è stata realmente più bassa rispetto a quella dei gruppi di confronto.

È probabile che l’utilizzo a lungo termine dei LABA comporti un piccolo, se esiste, rischio nei pazienti con BPCO.

Per i pazienti con asma, l’opinione degli specialisti dell’asma è incerta ma tende verso il dubbio se esista un rischio (Nelson. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:3) tranne che quando venga usata una dose più alta di quella approvata (Mann et al. *Chest* 2003; 124:70). È poco chiaro se la co-somministrazione di un corticosteroide inalatorio con un LABA riduca il possibile rischio. Non vi è ragione di credere che una formulazione da nebulizzare di formoterolo esporrebbe ad un rischio più alto o più basso rispetto ad entrambe le formulazioni di LABA in polvere da inalare che sono in uso da anni.

Sebbene entrambe le formulazioni da nebulizzare dei LABA siano state approvate per la terapia di mantenimento della BPCO, possono essere considerati altri utilizzi off-label. Si possono prospettare almeno tre situazioni simili:

- Un LABA da nebulizzare potrebbe svolgere un ruolo nel trattamento di mantenimento dell’asma? Entrambe le formulazioni dei LABA a polvere secca, formoterolo polvere per inalazione e salmeterolo polvere per inalazione, sono state approvate come monoterapia ed utilizzate dai pazienti asmatici da molti anni. Tuttavia, le attuali linee guida sull’asma non assegnano alcun ruolo alla monoterapia con LABA (Global Initiative for Asthma. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Visitato il 27 Novembre 2007). I LABA vengono raccomandati soltanto in associazione con farmaci antinfiammatori, che di solito sono i corticosteroidi inalatori.

Non esiste un’associazione fissa di nessuna delle nuove soluzioni di LABA con un corticosteroide, cosicché l’unico modo di nebulizzare un LABA con un corticosteroide inalatorio è di nebulizzare i due farmaci di seguito, il che sarebbe una perdita di tempo e scomodo, o di mescolare il LABA con un corticosteroide nebulizzato nell’ampollina del nebulizzatore. Ciò apre a possibili rischi sconosciuti, come interazioni chimiche fra le due molecole ed è fonte di problemi di stabilità e compatibilità che non sono stati analizzati. La nebulizzazione di una miscela di formoterolo ed un corticosteroide inalatorio nella stessa ampollina non può essere raccomandata senza che prima vengano effettuati ulteriori studi.

- Un LABA nebulizzato può essere utilizzato al bisogno per risolvere attacchi acuti di broncospasmo, cioè, a fini di “salvataggio” nei

pazienti con asma o BPCO? In teoria, e se l'utilizzo è concomitante con un'adeguata terapia antinfiammatoria nel paziente asmatico (non al posto di essa) ed il numero di tali utilizzi non superi la dose giornaliera di terapia di mantenimento (due trattamenti al giorno), non vedo alcuna obiezione. In pratica, sarebbe difficile assicurare che l'utilizzo di qualunque LABA rispetti tutte queste condizioni in tutti i casi. In Europa, parecchi studi (McCormack et al., *Drugs* 2007; 67:2407) hanno suggerito che un'associazione LABA-steroidi inalatorio possa essere utilizzata sia per la terapia di emergenza che di mantenimento negli asmatici, ma anche tale associazione è improbabile che venga approvata per l'utilizzo al bisogno negli Stati Uniti.

- Un LABA nebulizzato può avere un ruolo nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO o asma acuto grave in ospedale o PS? Entrambe le condizioni richiedono l'utilizzo frequente di broncodilatatori, particolarmente nelle prime ore di terapia. Per i pazienti che sono molto dispnoici, la nebulizzazione è la modalità preferenziale di somministrazione. In entrambe le situazioni, verrà somministrato un breve ciclo di corticosteroidi o per via orale o parenterale, eliminando l'obiezione della monoterapia con LABA precedentemente sollevata.

I trattamenti per nebulizzazione richiedono una quantità significativa di tempo del terapeuta e costi, e vi è la possibilità che qualche trattamento venga saltato o ritardato quando il carico di lavoro del terapeuta è eccessivo.

Un broncodilatatore a rapida azione, sia un  $\beta$ -agonista da solo, o in associazione con ipratropio, dovrebbe rappresentare il trattamento iniziale, in base alle attuali linee guida sia dell'asma che della BPCO. Tuttavia, è possibile che trattamenti successivi con LABA possano ridurre il numero totale dei trattamenti ed il tempo in PS o in ospedale, di conseguenza riducendo il costo di questi eventi dispendiosi. La disponibilità dei LABA nebulizzati rende questa opzione più realistica. Tuttavia, dovrebbe essere ribadito come questo utilizzo non sia stato pienamente esplorato per nessun LABA e sarebbe off-label.

Possiamo anche prendere in considerazione se vi siano differenze tra le due nuove formulazioni da nebulizzare, arformoterolo e formoterolo. L'esperienza clinica con ciascuno è limitata, dato che solo di recente sono stati resi pubblicamente

disponibili. L'arformoterolo è l'(R,R)-enantiomero del formoterolo, mentre il formoterolo è la forma racemica del formoterolo. La dose molare dell'arformoterolo (nominalmente 15 g) è maggiore di quella del formoterolo (nominalmente 20 g) del 78%, il che può implicare maggiore efficacia e un margine minore di sicurezza del primo. Dati pubblicati (Baumgartner et al. *Clin Ther* 2008; in stampa) non suggeriscono differenze né di efficacia né di sicurezza fra i due farmaci. Entrambi hanno un'insorgenza d'azione che è altrettanto rapida del salbutamolo, ed una durata simile a quella del salmeterolo, > 12 ore. Ci si aspetta tachifilassi con l'utilizzo regolare di qualunque agonista ed è stata osservata con l'arformoterolo, ma non ancora con la forma nebulizzata del formoterolo ai dosaggi attuali. La durata da banco a temperatura ambiente dopo la distribuzione è di 3 mesi per il formoterolo, e 6 settimane per l'arformoterolo. In termini di costi finali, l'arformoterolo è relativamente costoso: secondo un rapporto \$ 380 al mese. Il costo al pubblico del formoterolo era ancora sconosciuto al momento della stampa.

La recente approvazione e disponibilità delle due nuove formulazioni di LABA colma un vuoto terapeutico fornendo versioni da nebulizzare del formoterolo, un farmaco che combina in maniera unica un'insorgenza molto rapida con una durata di azione > 12 ore. Il loro ruolo principale è per il trattamento di mantenimento della BPCO, per il quale molti pazienti con BPCO preferiscono terapie per aerosol.

*Dr. Nicholas J. Gross, FCCP  
Emeritus Professor of Medicine*

*Department of Medicine  
Stritch School of Medicine  
Loyola University Chicago*

*Hines Veterans Administration Hospital  
Maywood, IL*

*Il Dr. Gross ha dichiarato che non sussistono rapporti significativi con le società/organizzazioni i cui prodotti o servizi vengono trattati nel presente articolo.*

*PNEUMORAMA offre ai suoi lettori  
Pulmonary Perspectives tratto dal numero  
di gennaio 2008 di CHEST Physicians,  
pubblicazione mensile dell'American  
College of Chest Physicians.*

*Traduzione a cura di Stefano Picciolo*