

# Efficacia delle terapie inalatorie nell'asma

L'asma è una patologia infiammatoria cronica dei bronchi, che si manifesta prevalentemente nei bambini e nei giovani adulti e il cui decorso clinico è variabile, poco prevedibile e condizionato dalle scelte terapeutiche e da numerosi fattori genetici e ambientali. Tali fattori e l'inadeguato controllo terapeutico possono favorire la comparsa di danni irreversibili e l'evoluzione verso una broncopneumopatia cronica (BPCO).

I sintomi dell'asma sono legati all'infiammazione dell'albero bronchiale che determina edema della mucosa, ipersecrezione e spasmo dei muscoli peribronchiali.

Clinicamente è presente una broncostruzione che, a differenza della BPCO, è reversibile.

La diagnosi si basa su:

- sintomi clinici (tosse, dispnea, broncospasmo, costrizione toracica, ecc.);
- test spirometrici per valutare reversibilità e reattività bronchiale. La broncostruzione (alla spirometria) è definita **reversibile** se, dopo l'inalazione di un beta<sub>2</sub>-agonista a breve durata d'azione si ottiene un miglioramento dei valori di FEV<sub>1</sub> (o VEMS = Volume Espiratorio Massimo primo Secondo) di almeno il 12% rispetto al valore basale.
- nei casi in cui la spirometria sia invece nella norma, la diagnosi può avvalersi di prove di



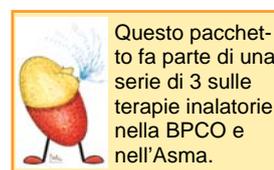
bronicostimolazione (ad es. con metacolina) per saggiare la presenza e l'entità della **iperreattività bronchiale**.

È importante sottolineare che per un adeguato controllo della patologia è necessario sottoporre il paziente a periodici controlli clinico-funzionali, sulla base dei quali si adeguerà il trattamento farmacologico.

Questo **Pacchetto Informativo** intende approfondire le evidenze disponibili rispetto al trattamento dell'asma e in particolare:

- strategie terapeutiche con farmaci inalatori raccomandate dalle principali LG;
- efficacia dei diversi steroidi inalatori (ICS);
- efficacia delle associazioni fra ICS e beta<sub>2</sub>-stimolanti a lunga durata d'azione (LABA).

Il pacchetto non affronta i trattamenti sistemici e le problematiche specifiche dell'uso dei farmaci inalatori in età pediatrica.



**Tabella 1.** Classificazione della gravità dell'ASMA in base a sintomi, segni clinici e decorso<sup>1</sup>

<b>Asma Intermittente</b>	In presenza di una spirometria normale (FEV <sub>1</sub> > 80%) si verifica almeno una delle seguenti condizioni:
<b>Livello 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la sintomatologia si presenta <b>non più</b> di 2 volte la settimana</li> <li>- si verificano <b>non più di 2</b> risvegli notturni al mese</li> <li>- utilizzo dei SABA <b>meno di 2</b> volte la settimana</li> </ul>
<b>Asma persistente</b>	In presenza di FEV <sub>1</sub> < 80% si verifica almeno una delle seguenti condizioni:
<b>Livello 2-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la sintomatologia si presenta <b>più di 2</b> volte la settimana</li> <li>- si verificano <b>più di 2</b> risvegli notturni al mese</li> <li>- utilizzo dei SABA <b>più di 2</b> volte la settimana</li> <li>- è presente una limitazione alle normali attività</li> </ul> <p>A seconda dell'intensità dei sintomi e dell'entità del danno funzionale si possono identificare diversi livelli di gravità o di risposta al trattamento.</p>

## Nell'interno...

Che cosa dicono le linee guida	pag. 2
Revisioni sistematiche e studi	pag. 3
Quali le molecole più studiate?	pag. 4
Bibliografia	Risguardo
Dosaggi degli steroidi inalatori e modalità di inalazione	Inserto

# Che cosa dicono le linee guida?

L'asma è una patologia con manifestazioni assai variabili nel tempo, soprattutto nei soggetti più giovani. Il trattamento mira all'individuazione della terapia di mantenimento necessaria al miglior controllo dei sintomi. La terapia va modulata, con uno stretto monitoraggio clinico, attraverso la riduzione (*step-down*) o l'aumento (*step-up*) dei trattamenti in relazione al miglioramento o all'aggravamento dei sintomi, della funzionalità respiratoria e della valutazione dei rischi futuri (riacutizzazioni, effetti collaterali, ecc.) - vedi tabella 2. Sul trattamento dell'asma sono state selezionate 3 LG: una americana (NHLBI 2007)<sup>1</sup>, una internazionale (GINA 2010)<sup>2</sup> e una anglosassone (SIGN 2011)<sup>3</sup>.



## Il trattamento di mantenimento

Tutte le LG raccomandano di:

1. Individuare per il paziente che arriva alla prima visita ambulatoriale il livello terapeutico corrispondente al quadro clinico;
2. Nelle visite successive definire la necessità di salire (*step-up*) o di scendere di livello (*step down*), in base al controllo dei sintomi/segni clinici raggiunto.

Di seguito vengono descritte le strategie terapeutiche raccomandate dalle LG per ogni livello di trattamento. **Vengono presi in esame esclusivamente i farmaci inalatori** (vedi tabella 2).

## ICS: tante molecole, tanti dosaggi

Nelle LG si fa riferimento a diversi dosaggi di ICS a seconda del livello di trattamento. Il termine di paragone per i dosaggi equivalenti è rappresentato dal beclometasone dipropionato somministrato con dosatori caricati a CFC. (vedi inserto)

Tabella 2. Trattamento di mantenimento secondo le LG selezionate.

	ICS da soli			ICS + LABA		
	Nhlbi	Gina	Sign	Nhlbi	Gina	Sign
Livello 1						
Livello 2	B o	B o	B M			
Livello 3	M	B* M A	M* §	B	B	B M
Livello 4		M* A*	A* §	M	M A	A
Livello 5				A	M A #	A #

ASMA ben controllato Val a un livello più basso (blue arrow pointing up)

ASMA non controllato Val a un livello più alto (red arrow pointing down)

## Legenda:

- Prima scelta
- Seconda scelta
- Non considerato

### Note.

- A alte dosi di ICS
- M medie dosi di ICS
- B basse dosi di ICS
- o in alternativa antileucotrieni o teofillinici
- \* aggiungere antileucotrieni o teofillinici
- # aggiungere steroidi orali alla dose più bassa
- ◇ aggiungere omalizumab nei pazienti con allergie ad antigeni perenni
- § se il paziente non risponde al LABA in associazione

## Broncodilatatori beta2-agonisti a breve durata (SABA): da usare al bisogno

Tutte le LG considerano i SABA (salbutamolo, fenoterolo e terbutalina) come il **primo trattamento farmacologico nell'ASMA lieve** da impiegare **al bisogno** (reliever). Un loro impiego al bisogno è comunque previsto in tutti i livelli della malattia, a supporto dei trattamenti cronici (controller).

## Quando i SABA al bisogno non bastano

(concordanze sulla prima scelta dei trattamenti cronici)

- **Livello 2:** tutte le LG concordano che il farmaco di scelta è l'ICS a basso o medio dosaggio
- Dal **Livello 3** le LG propongono due strategie alternative:
  - aumentare la dose di ICS da solo;
  - non aumentare la dose di ICS, ma associare un LABA a dose fissa.

La LG SIGN<sup>3</sup>, in caso di mancata o insufficiente risposta a ICS+LABA, indica come seconda scelta, di sospendere il LABA e associare all'ICS un trattamento orale con antileucotrieni o teofillina.

- **Livello 5:** per tutte le LG il farmaco di scelta è l'associazione di ICS+LABA (dose alta o media); 2 LG<sup>2,3</sup> su 3 raccomandano di associare basse dosi di steroide sistemico; in caso di insufficiente risposta tutte le LG raccomandano di associare omalizumab nei pazienti con allergie ad antigeni perenni.

## LABA: mai da soli nell'asma

In seguito alla pubblicazione dello studio SMART e alla metanalisi eseguita dall'FDA tutte le LG raccomandano, a differenza della BPCO, di **non utilizzare i LABA da soli nell'asma**, per lo sfavorevole profilo rischio-beneficio (aumentato rischio di mortalità per asma + intubazione e ricoveri per crisi asmatica).



Consulta i pacchetti n.5/2011 e n.7/2011

# ...e le revisioni sistematiche?

Vengono di seguito presentate le revisioni sistematiche (*vedi risguardo*) che dal 2008 ad oggi hanno confrontato l'efficacia dei trattamenti inalatori a base di steroidi (ICS) da soli o associati ai LABA, su esiti clinicamente rilevanti. Sono stati esclusi i confronti verso i LABA in monoterapia in quanto dal 2008 gli organismi regolatori ne hanno limitato l'uso esclusivamente in associazione con ICS e per il periodo necessario a controllare la sintomatologia.

## ICS vs placebo (P): revisioni non per tutte le molecole

Quattro RS<sup>a-d</sup> hanno confrontato beclometasone (BCM)<sup>a</sup>, ciclesonide (CIC)<sup>b</sup>, budesonide (BD)<sup>c</sup> e fluticasone (FC)<sup>d</sup> vs P. Nessuna ha valutato la MORTALITÀ.

Va sottolineato che la maggior parte degli studi sono datati e hanno valutato soprattutto esiti surrogati o esiti clinici combinati. Di seguito si riportano i risultati su esiti clinicamente rilevanti:

- **USO DI SABA COME RELIEVER:** tutti gli ICS si dimostrano efficaci nel ridurre l'impiego di SABA.
- **RIACUTIZZAZIONI** (variamente definite e misurate): ridotte da BCM<sup>a</sup> e FC<sup>d</sup>; BD<sup>c</sup> non ha diminuito il ricorso al Pronto Soccorso e le ospedalizzazioni. Per la CIC<sup>b</sup> mancano dati consistenti.
- **RIACUTIZZAZIONI CHE RICHIEDONO STEROIDI ORALI:** BCM<sup>a</sup>, BD<sup>c</sup> e FC<sup>d</sup> riducono tali riacutizzazioni senza una relazione lineare con la dose utilizzata. La RS sulla CIC<sup>b</sup> non ha valutato questo esito.

## ICS+LABA vs ICS ad alte dosi:

### meglio associare o aumentare la dose di ICS?

Sono state reperite 5 RS<sup>n,o,p,u,t</sup> che hanno valutato:

- **MORTALITÀ:** valutata da una RS<sup>p</sup> che, rispetto a tale esito, ha incluso un unico studio di breve durata nel quale non si è verificato alcun evento.
- **IMPIEGO DI SABA COME RELIEVER:** ridotto dall'associazione in 2 RS<sup>o,t</sup> su 3, mentre la terza<sup>n</sup> non rileva differenze significative fra i trattamenti.
- **RIACUTIZZAZIONI CHE RICHIEDONO STEROIDI ORALI:** ridotte dall'associazione in 3 RS<sup>o,u,t</sup> su 5, mentre le altre due<sup>n,p</sup> non rilevano differenze significative.
- **RIACUTIZZAZIONI GRAVI:** ridotte dall'associazione in 2 RS<sup>u,t</sup> su 3, mentre la terza<sup>o</sup> non rileva differenze significative.
- **OSPEDALIZZAZIONI PER ASMA:** ridotte solo in 1 RS<sup>u</sup> mentre le altre 4 non rilevano differenze significative.

## ICS a confronto (a dosi differenti)

Quattro RS hanno confrontato vari ICS a differenti dosi. Tre, e<sup>g</sup> hanno confrontato varie dosi di un singolo ICS (BUD, BCM, FC) mentre una<sup>h</sup> ha considerato i diversi ICS a diverse dosi su:

- **MORTALITÀ:** nessuna RS ha considerato l'esito.
- **IMPIEGO DI SABA COME RELIEVER:** ridotto da BCM 800 mcg/die rispetto a BCM 400 mcg/die.<sup>f</sup> Nessun'altra differenza rilevata.
- **RIACUTIZZAZIONI CHE RICHIEDONO STEROIDI ORALI:** differenze non significative per FC 400-500 mcg/die vs 800-1000 mcg/die;<sup>g</sup> esito non considerato dalle altre RS.
- **RIACUTIZZAZIONI GRAVI:** ridotte da BUD 800 mcg/die rispetto a BUD 200 mcg/die.<sup>e</sup> Differenze non significative per la RS di Powell,<sup>h</sup> esito non considerato dalle altre 2 RS.<sup>f,g</sup>
- **OSPEDALIZZAZIONI PER ASMA:** esito non valutabile per scarso numero di eventi in 1 RS<sup>g</sup> (considera 1 solo studio), non differenze per BUD a qualsiasi dosaggio,<sup>e</sup> esito non considerato dalle altre 2 RS.<sup>f,h</sup>

Nonostante le LG raccomandino di aumentare la dose di ICS come step successivo alla dose standard, scarse sono le prove a favore di una maggiore efficacia dell'aumento delle dosi.

## ICS+LABA vs ICS a dosi equivalenti: che cosa aggiunge il LABA?

Sono state reperite 11 RS<sup>i-n,p-t</sup> che hanno confrontato ICS+LABA vs ICS (a qualunque dose) sui seguenti esiti:

- **MORTALITÀ TOTALE:** esito considerato da quattro RS<sup>i,l,r,s</sup> senza rilevare differenze.
- **MORTALITÀ RESPIRATORIA:** considerata da 7 RS.<sup>i-l,q-s</sup> Tre<sup>j,r,l</sup> non rilevano differenze fra i confronti, altre tre<sup>i,q,s</sup> non producono conclusioni. Solo la RS della Salpeter<sup>k</sup> mostra una differenza a favore dell'ICS in monoterapia, aggregando però la mortalità per asma all'intubazione.
- **IMPIEGO DI SABA COME RELIEVER:** ridotto dall'uso dell'associazione in 3 RS,<sup>p,m,t</sup> mentre una<sup>n</sup> non rileva differenze.
- **RIACUTIZZAZIONI GRAVI:** valutate da 3 RS.<sup>m,q,t</sup> le due<sup>q,t</sup> che considerano associazioni diverse, concludono che LABA+ICS riducono l'esito rispetto all'ICS in monoterapia. La terza<sup>m</sup> non rileva differenze.
- **RIACUTIZZAZIONI CHE RICHIEDONO STEROIDI ORALI:** ridotte dall'associazione in 4 RS.<sup>j,m,q,t</sup> su 6, mentre due<sup>n,r</sup> non trovano differenze.
- **OSPEDALIZZAZIONI PER ASMA:** valutate da 7 RS, di cui sei<sup>i,m,n,p,q,t</sup> non mostrano una differenza tra i gruppi a confronto; una<sup>n</sup> ne evidenzia una riduzione nei trattati col solo ICS.

## IN SINTESI

- **ICS vs placebo:** confronti disponibili per beclometasone, budesonide, fluticasone e ciclesonide, mostrano che tutti riducono il ricorso ai reliever (SABA). Per ciclesonide mancano dati consistenti sulla riduzione delle riacutizzazioni e per budesonide sulla riduzione delle ospedalizzazioni.
- **L'aggiunta di un LABA all'ICS** non sembra modificare la mortalità rispetto all'impiego di dosi equivalenti di ICS. Migliora invece il controllo dei sintomi e il numero di riacutizzazioni gravi. Nessun effetto sulle ospedalizzazioni.
- **ICS a dosi differenti a confronto:** scarse sono le prove a favore di una maggiore efficacia dell'aumento delle dosi.
- **L'uso di associazioni di ICS+LABA rispetto all'aumento delle dosi di ICS** deve essere attentamente valutato sia per la mancanza di dati conclusivi che per l'incerto bilancio fra rischi e benefici dei due trattamenti a confronto (*vedi pacchetto 7/2011*).

# Farmaci inalatori nell'asma

## Quali principi attivi scegliere?

Numerose molecole appartenenti alle classi degli ICS o dei LABA sono indicate nel trattamento dell'asma. Di seguito viene presentato un confronto delle principali prove di efficacia dei singoli ICS in monoterapia o associati ai LABA, su esiti clinicamente rilevanti.

### ICS

#### Quali informazioni dalle RS?

**Lasserson (2010):<sup>4</sup>** nessuna differenza tra *fluticasone* e *beclometasone* extrafine somministrati a dosaggi equivalenti relativamente a:

- percentuale di giorni liberi da sintomi,
- ricorso ai SABA,
- ospedalizzazioni per asma (1 RCT).

**Manning (2009):<sup>5</sup>** ha confrontato *ciclesonide*, *budesonide*, *beclometasone* e *fluticasone*. Gli esiti valutati di rilevanza clinica erano: ricorso ai SABA, riacutizzazioni d'asma, eventi avversi. I risultati mostrano:

- nessuna differenza tra *ciclesonide* e *budesonide* o *beclometasone* sugli esiti di efficacia e di sicurezza;
- nessuna differenza tra *ciclesonide* e *fluticasone* sugli esiti di efficacia; minor frequenza di candidosi orale con *ciclesonide*.

**Adams (2008):<sup>6</sup>** nessuna differenza tra *budesonide* e *beclometasone* a dosaggi equivalenti sul ricorso ai SABA.

**Adams (2010):<sup>7</sup>** nessuna differenza tra *fluticasone* e *budesonide* o *beclometasone* a dosaggi equivalenti o doppi sul ricorso ai SABA e sulla frequenza di riacutizzazioni o di interruzioni del trattamento per riacutizzazioni. Maggior frequenza di faringite con *fluticasone* a dosaggio doppio.

#### I confronti degli RCT successivi alle RS

**Ciclesonide vs altri ICS:** 3 RCT<sup>8,9,10</sup> di durata compresa tra 12 e 24 settimane su pz con asma persistente moderato-grave hanno valutato *ciclesonide* vs *fluticasone* a vari dosaggi su esiti clinicamente rilevanti. Nessun confronto ha mostrato differenze fra i 2 farmaci.

**Mometasone vs altri ICS:** 2 RCT<sup>11,12</sup> di confronto diretto su pz. con asma persistente moderato hanno valutato la riduzione nell'uso di SABA: mometasone a varie dosi non è risultato superiore a *fluticasone* 250 µg/bid,<sup>11</sup> mentre al dosaggio di 200 µg/bid è risultato superiore a *budesonide* 400 µg/bid.<sup>12</sup>

**Tabella 3.** RS dal 2008 e RCT (durata > 3 mesi, su almeno 400 pz) su esiti clinicamente rilevanti. In grigio gli studi che non hanno mostrato differenze.

Su fondo azzurro le molecole a brevetto scaduto.

ICS indicati per asma	RS vs altri ICS (n. totale di pz valutati)	Studi vs altri ICS (successivi alle RS)
Beclometasone	Lasserson (1265 pz) <sup>4</sup> Manning (7243 pz) <sup>5</sup> Adams (1174 pz.) <sup>6</sup> Adams (14.602 pz.) <sup>7</sup>	
Flunisolide		
Budesonide	Manning (7243 pz) <sup>5</sup> Adams (1.174 pz) <sup>6</sup> Adams (14.602 pz) <sup>7</sup>	Bousquet (730 pz) <sup>12</sup>
Fluticasone	Lasserson (1265 pz) <sup>4</sup> Manning (7243 pz) <sup>5</sup> Adams (14.602 pz) <sup>7</sup>	Bateman (528 pz) <sup>8</sup> Dahl (480 pz) <sup>9</sup> Boulet (474 pz) <sup>10</sup> O'Connor (733 pz) <sup>11</sup>
Ciclesonide	Manning (7243 pz) <sup>5</sup>	Bateman (528 pz) <sup>8</sup> Dahl (480 pz) <sup>9</sup> Boulet (474 pz) <sup>10</sup>
Mometasone		O'Connor (733 pz) <sup>11</sup> Bousquet (730 pz) <sup>12</sup>

### Associazioni

#### Quali informazioni dalle RS?

**Lasserson (2010):<sup>13</sup>** nessuna differenza tra *formoterolo* + *budesonide* e *salmeterolo*+*fluticasone* su:

- frequenza di riacutizzazioni che hanno richiesto il trattamento con un corticosteroide orale o l'accesso al PS o l'ospedalizzazione;
- ricorso alla terapia di salvataggio con SABA;
- frequenza di eventi avversi (complessivi/gravi).

**Cates (2010):<sup>14</sup>** nessuna differenza tra *salmeterolo* + *fluticasone* e *formoterolo*+*budesonide* su:

- mortalità complessiva;
- EA gravi non fatali complessivi e asma-correlati.

La RS<sup>14</sup> ha incluso un solo studio<sup>15</sup> su circa 200 pz. durato 12 settimane che ha dimostrato la non inferiorità di *formoterolo* + *beclometasone* vs *salmeterolo* + *fluticasone* nel migliorare il picco di flusso espiratorio mattutino nelle ultime 2 settimane (esito surrogato). Lo studio non riporta alcun EA grave nei 2 bracci.

**Tabella 4.** RS dal 2008 e RCT: in grigio quelle che non hanno mostrato differenze su esiti rilevanti.

Associazioni indicate per asma	RS vs altre associazioni (n. totale di pz valutati)	Studi vs altre associazioni (successivi alle RS)
Salmeterolo + Fluticasone	Lasserson (5.537 pz) <sup>13</sup> Cates (6.163 pz.) <sup>14</sup>	Nessun RCT (durata > 3 mesi, su almeno 400 pz.) su esiti rilevanti è stato pubblicato successivamente.
Formoterolo + Budesonide	Lasserson (5.537 pz) <sup>13</sup> Cates (6.163 pz) <sup>14</sup>	
Formoterolo + Beclometasone	Cates (6.163 pz) <sup>14</sup>	

#### L'uso SMART\* di budesonide + formoterolo

Il formoterolo è un LABA con rapido onset dell'effetto, paragonabile al salbutamolo; può quindi essere candidato all'uso come reliever.<sup>16</sup> Due RS<sup>17,18</sup> hanno dimostrato che l'associazione *budesonide*+*formoterolo*, usata sia come controller sia come reliever, riduce il rischio di riacutizzazioni da trattare con steroidi orali rispetto alle seguenti due strategie terapeutiche:

- *budesonide* ad alto dosaggio (controller) + *terbutalina* (reliever)<sup>17</sup>
- *budesonide* + *formoterolo* (controller) + *terbutalina* (reliever)<sup>18</sup>

In base a tali risultati l'associazione (e non il formoterolo da solo) è stata autorizzata anche per l'uso al bisogno.

#### Però attenzione !

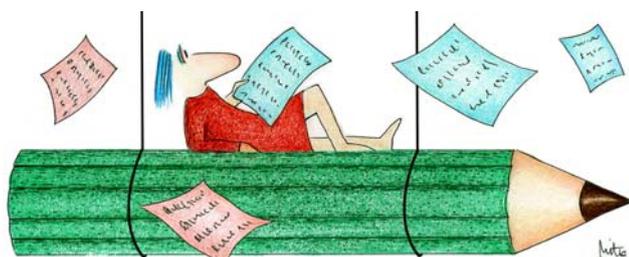
- L'alto numero di erogazioni al bisogno, espone al rischio di crisi respiratorie acute non controllabili (la lunga durata d'azione del formoterolo favorisce la saturazione dei recettori beta) e di EA dose correlati di LABA e ICS (vedi pacchetto sicurezza 7/2011).<sup>19</sup>
- L'abituale ricorso al reliever, sinonimo di non adeguato controllo dell'asma, deve sempre indurre a una rivalutazione della terapia di base (controller).

\*Single Inhaler Maintenance And Reliever Therapy

# Revisioni sistematiche

Dal 2008 ad oggi sono state pubblicate 21 revisioni sistematiche che hanno confrontato l'efficacia dei trattamenti inalatori dell'asma (ICS e associazioni ICS + LABA) su esiti rilevanti fra loro e rispetto a placebo.

Revisione	Esiti valutati			Confronti
	Uso SABA	Mortalità totale o per asma	Riacutizzazioni asmatiche	
<b>a</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2008</i>	X		X	Beclometasone vs placebo
<b>b</b> Manning P et al <i>Cochrane Rev 2008</i>	X		X	Ciclesonide vs placebo
<b>c</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2008</i>	X		X	Budesonide vs placebo
<b>d</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2009</i>	X		X	Fluticasone vs placebo
<b>e</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2008</i>	X		X	Budesonide a dosi differenti
<b>f</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2009</i>	X		X	Beclometasone a dosi differenti
<b>g</b> Adams NP et al <i>Cochrane Rev 2009</i>	X		X	Fluticasone a dosi differenti
<b>h</b> Powell H et al <i>Cochrane Rev 2008</i>	X		X	Alte dosi vs basse dosi ICS come dosi iniziali
<b>i</b> Jaeschke R et al <i>Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:1009-16</i>		X		ICS+LABA vs stessa dose ICS
<b>j</b> Rodrigo GJ et al <i>Pulm Pharm Ther 2009; 22:9-19</i>		X	X	ICS+LABA vs stessa dose ICS
<b>k</b> Salpeter SR et al <i>Am J Med 2010; 123:322-8</i>		X		ICS+LABA vs stessa dose ICS
<b>l</b> Weatherall M et al <i>Thorax 2010;65:39-43</i>		X	X	ICS+LABA vs stessa dose ICS
<b>m</b> Ducharme FM et al <i>Cochrane Rev 2010</i>	X		X	ICS+LABA vs stessa dose ICS
<b>n</b> Gibson PG et al <i>Clin Resp J 2009; 3:198-206</i>	X		X	ICS + LABA vs ICS dosi diverse
<b>o</b> Ducharme FM et al <i>Cochrane Rev 2010</i>	X		X	ICS+LABA vs alte dosi ICS
<b>p</b> Ni Chroinin M et al <i>Cochrane Rev 2010</i>	X		X	ICS+LABA vs ICS normale o doppio
<b>q</b> Bateman E et al <i>Ann Intern Med 2008; 149:33-42</i>		X	X	ICS + salmeterolo vs ICS
<b>r</b> Gates CJ et al <i>Cochrane Rev 2009</i>		X		ICS + Salmeterolo vs ICS
<b>s</b> Gates CJ et al <i>Cochrane Rev 2009</i>		X		Budesonide + Formoterolo vs budesonide
<b>t</b> Gates CJ et al <i>Cochrane Rev 2010</i>	X		X	Budesonide + Formoterolo terapia a mantenimento e al bisogno
<b>u</b> Edwards SJ et al <i>Int J Clin Pract 2010 64:619-27</i>			X	Budesonide + Formoterolo terapia a mantenimento e al bisogno



## Bibliografia

1. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. Disponibile on line: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma) (ultimo accesso 19/10/2011)
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on the management of asthma. May 2008 revised may 2011. Disponibile on line: [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html) (ultimo accesso 19/10/2011)
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. Disponibile on line: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (ultimo accesso 19/10/2011)
4. Lasserson TJ et al. Fluticasone versus 'extrafine' HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 2
5. Manning P et al. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3
6. Adams NP et al. Beclomethasone versus budesonide for chronic asthma (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4
7. Adams NP et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 1
8. Bateman ED et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulmonary Pharm Ther* 2008;21:264-75
9. Dahl R et al. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Resp Med* 2010;104:1121-30
10. Boulet LP et al. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Resp Med* 2007;101:1677-86
11. O'Connor B et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann All Asthma Imm* 2001;86:39-404
12. Bousquet J et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2000;16:808-16
13. Lasserson TJ. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 2
14. Cates CJ et al. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue
15. Papi A et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *All Eur J All Clin Imm* 2007;62:1182-8
16. Jonkers RE et al. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Research* 2006;7:141
17. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007313. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub2.
18. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD007085. DOI: 10.1002/14651858.CD007085.pub2.
19. Maestri E et al. Asma e BPCO. Sicurezza delle terapie inalatorie. *Pacchetti Informativi sui farmaci* 2011;7:1-4

Questa pubblicazione va citata come:

**Rovatti E\*, Capelli O, Riccomi S, Giroladini R, Lavezzini E, Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM.** Efficacia delle terapie inalatorie nell'asma. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;6:1-4

\*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

### **Pacchetti Informativi sui Farmaci n.6/2011**

Periodico di informazione medica a cura del **CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena  
viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Claudio Voci

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 10/11/2011. Tiratura 6900 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006.

ISSN 1972-3245

