

L'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato HFA

CARLO CAPRISTO¹, GIOVANNI A. ROSSI²

¹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ²Dipartimento di Pediatria, UOC di Pneumologia e Allergologia, Ospedale Giannina Gaslini, Genova.

Pervenuto il 14 luglio 2017. Accettato il 19 luglio 2017.

Riassunto. La gestione dell'asma è stata rivoluzionata dall'avvento dei corticosteroidi per via inalatoria (inhaled corticosteroids o ICS) che posseggono un alto grado di efficacia e sicurezza. Il beclometasone dipropionato (BDP) è stato la prima molecola corticosteroidica testata nei primi anni Settanta in pazienti asmatici. Somministrato tramite aerosol o inalatori pressurizzati predosati (pMDI), il BDP aveva dimostrato di essere efficace nel ridurre i sintomi in pazienti precedentemente trattati con corticosteroidi a basso dosaggio per via orale. Il farmaco è stato così prodotto per essere somministrato per nebulizzazione o tramite pMDI. Questi utilizzavano come gas propellente una classe di freon, i clorofluorocarburi (CFC), successivamente banditi per l'effetto dannoso sullo strato di ozono atmosferico e sostituiti con gli idrofluoroalcani (HFA). La sostituzione del propellente ha modificato la farmacocinetica e la farmacodinamica delle molecole, spesso migliorandone significativamente le prestazioni. La presente rassegna si propone di analizzare i fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli steroidi, valutando poi nel dettaglio le caratteristiche del BDP nella nuova formulazione spray che utilizza l'HFA come propellente.

Parole chiave. Asma, cortisonici, farmacocinetica, terapia.

Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate HFA.

Summary. Asthma management has been completely changed by the advent of inhaled corticosteroids (ICSs), drugs characterized by a high degree of efficacy and safety. Beclomethasone dipropionate (BDP) was the first inhaled corticosteroid tested in the early Seventies in asthmatic patients. Administered by aerosol or metered-dose inhalers (pMDI), BDP had been shown to be effective in reducing the symptoms in patients previously treated with low-dose oral corticosteroids. The drug was thus produced to be administered either by aerosol or by pMDI. These devices were using as propellant a class of freon gases, chlorofluorocarbons (CFCs), banditized for the harmful effect on the atmospheric ozone layer and therefore later replaced with hydrofluoroalkanes (HFA). This substitution in propellants has changed the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the molecules, often significantly improving their performance. The purpose of this review is to analyze the multiple factors affecting the efficacy and safety of steroids, and to evaluate in details the characteristics of BDP in the new spray formulation that uses the HFA as propellant.

Key words. Asthma, corticosteroids, pharmacokinetics, therapy.

Introduzione

I corticosteroidi per via inalatoria (inhaled corticosteroids o ICS) hanno rivoluzionato la gestione dei pazienti con asma, rendendo possibile il controllo a lungo termine dei sintomi, senza provocare i gravi effetti collaterali sistemici indotti dai corticosteroidi assunti per via orale¹. Il primo ICS testato sui pazienti asmatici è stato il beclometasone dipropionato, introdotto nei primi anni Settanta. Quattro studi hanno dimostrato che pazienti precedentemente trattati con corticosteroidi a basso dosaggio per via orale potevano essere controllati parzialmente o totalmente da beclometasone dipropionato²⁻⁵. In questi primi studi il farmaco veniva somministrato per nebulizzazione o tramite inalatori pressurizzati predosati (pMDI) che utilizzavano come gas propellente una classe di freon, i clorofluorocarburi (CFC), banditi negli anni Novanta a causa degli effetti dannosi sullo strato di ozono atmosferico e sostituiti con gli idrofluoroalcani (HFA).

Per la dimostrata efficacia nell'inibire i diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'asma, gli ICS sono oggi universalmente riconosciuti come i farmaci di fondo più efficaci nel trattamento di pazienti di ogni età⁶. Molteplici studi hanno dimostrato come gli ICS siano in grado di ridurre la flogosi delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale, di migliorare la funzione polmonare, di diminuire la gravità dei sintomi e di prevenire efficacemente o ridurre l'insorgenza di attacchi d'asma⁷. L'efficacia clinica si associa però ad alcune limitazioni e a qualche svantaggio⁶⁻⁸. Infatti, anche se gli effetti collaterali sono certamente meno frequenti e meno gravi rispetto a quelli che si osservano con gli steroidi per via orale, rimangono problemi di sicurezza per l'uso di alti dosaggi a lungo termine, specie in soggetti predisposti. Non vi è dubbio che preoccupazioni sui possibili effetti collaterali possano limitare considerevolmente l'aderenza al trattamento, specie da parte dei genitori dei pazienti in età pediatrica, ma anche degli adolescenti e delle persone anziane^{6,8}. Tuttavia, non tutti gli ICS sono uguali perché

differenze nella struttura chimica della molecola e nel sistema di erogazione ne condizionano in modo significativo la farmacocinetica e la farmacodinamica. Analizzeremo quindi i fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci, valutando poi nel dettaglio le caratteristiche del beclometasone dipropionato nella formulazione spray.

Fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli ICS

I fattori che influenzano l'efficacia e la sicurezza degli ICS comprendono l'affinità recettoriale, la lipofilia, la biodisponibilità, il tempo di permanenza polmonare, il legame con le proteine plasmatiche, il volume di distribuzione, il metabolismo, l'emivita, la clearance e i sistemi di erogazione.

L'AFFINITÀ RECETTORIALE E LE FUNZIONI DEGLI ICS

L'affinità recettoriale esprime la forza del legame chimico tra farmaco e recettore e ne rivela la potenza. Poiché si tratta di una reazione reversibile, essa viene definita come costante di associazione o costante di affinità (K_a), che indica il rapporto tra la concentrazione del complesso farmaco-recettore e quella del farmaco e del recettore liberi. Più alta è l'affinità, maggiore sarà la formazione dei complessi farmaco-recettore e quindi l'effetto farmacologico a livello dell'organo bersaglio. La K_a degli ICS viene espressa come

affinità recettoriale relativa, prendendo come valore standard uguale a 100 quello del desametasone.

Le funzioni dei corticosteroidi si esplicano attraverso una via genomica e una via non genomica (figura 1). I fenomeni indotti attraverso la via genomica si manifestano con un intervallo di qualche ora, perché dipendono della trascrizione di proteine con azione anti-infiammatoria (trans-attivazione) e/o dall'inibizione della produzione e/o della funzione di proteine pro-infiammatorie (trans-repressione). Molto più rapidi, invece, sono i fenomeni indotti attraverso la via non-genomica. Questa prevede l'interazione diretta del farmaco con fattori di trascrizione, come le mitogen-activated protein (MAP)-chinasi, o l'attivazione delle vie calcio (Ca^{++})-dipendenti o di "secondi messaggeri" coinvolti nei meccanismi di trasduzione del segnale, come l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) (figura 1)^{6,7,10}. Tuttavia, la natura ubiquitaria del recettore per i glucocorticoidi fa sì che l'elevata affinità recettoriale possa condizionarne anche gli effetti collaterali sistemici, agendo sulle funzioni di una grande varietà di cellule dell'organismo¹⁰⁻¹². Per aumentarne la sicurezza, alcuni ICS vengono somministrati come "pro-farmaci", molecole caratterizzate da una bassa affinità recettoriale che vengono successivamente trasformate nell'organismo in composti più attivi dagli enzimi cellulari^{6,8-11}. Se gli enzimi deputati all'attivazione del profarmaco si trovano principalmente nel tessuto polmonare, la relativa "selettività tissutale" ridurrà ulteriormente il rischio di provocare effetti collaterali sistemici.

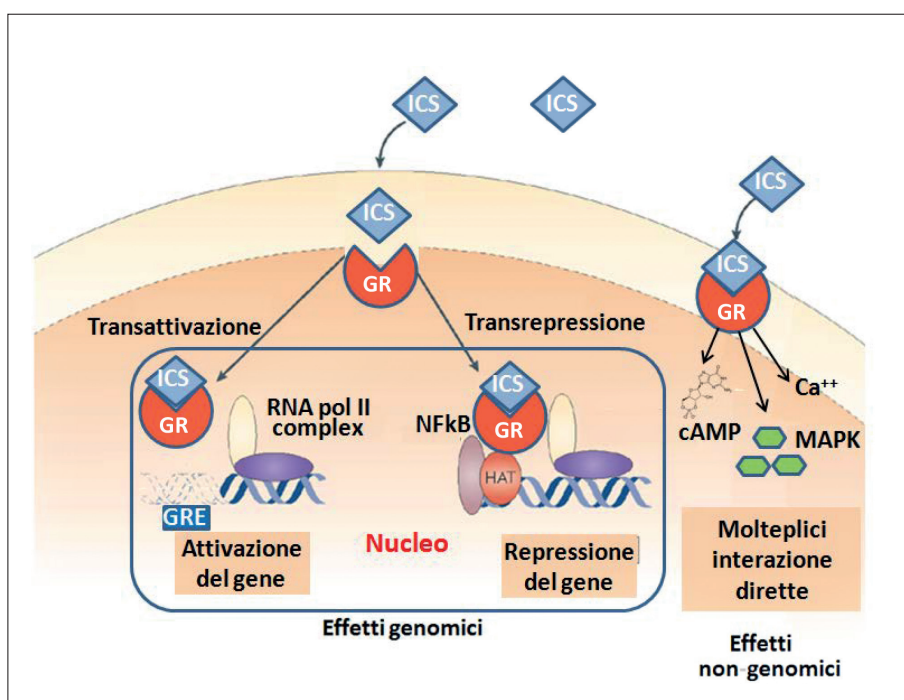


Figura 1. Il legame dell'ICS con i suoi recettori (GR), la via genomica e la via non genomica. La via genomica prevede l'attivazione della trascrizione di proteine con azione anti-infiammatoria (trans-attivazione) o la riduzione a vari livelli della attivazione e/o della produzione di proteine pro-infiammatorie (trans-repressione). La via non genomica prevede l'interazione diretta con fattori di trascrizione, come le MAP-chinasi, l'attivazione del cAMP o delle pathway calcio (Ca^{++})-dipendenti.

LA LIPOFILIA E IL TEMPO DI PERMANENZA POLMONARE

La lipofilia rappresenta la tendenza di una sostanza a sciogliersi più facilmente in un solvente apolare, come l'etere o il cloroformio, piuttosto che in acqua. Al contrario delle sostanze polari, che presentano una carica parziale positiva e una negativa su parti opposte della molecola, le sostanze apolari (come gli ICS) sono definite idrofobiche o lipofile perché tendono a instaurare deboli interazioni con l'acqua ma a formare un vero e proprio legame chimico con i lipidi, producendo un estere. Il legame può successivamente essere idrolizzato da enzimi che rilasciano la molecola libera, nella sua forma attiva¹²⁻¹⁵. La lipofilia favorisce l'assorbimento di farmaci come i corticosteroidi che devono attraversare la membrana delle cellule bersaglio per raggiungere i loro recettori intra-citoplasmatici. La membrana cellulare, infatti, è formata da un doppio strato fosfolipidico all'interno del quale sono contenute le proteine. Il cortisonico ideale dovrebbe possedere: a) un tempo di residenza polmonare relativamente elevato e quindi una prolungata attività anti-infiammatoria locale; b) una dismissione dal polmone al sangue relativamente lenta; c) una rapida eliminazione attraverso gli emuntori, una volta raggiunto il torrente circolatorio¹⁶.

LA BIODISPONIBILITÀ E IL METABOLISMO

Un fattore fondamentale nella valutazione degli ICS fa riferimento alla quota del farmaco che viene assorbita a livello delle vie aeree ("biodisponibilità polmonare") e a quella che raggiunge la circolazione sanguigna, tramite l'assorbimento a livello dell'apparato gastrointestinale ("biodisponibilità gastrointestinale"). La somma di queste due biodisponibilità dà luogo alla cosiddetta "biodisponibilità sistemica" che è associata agli effetti sistemici avversi (figura 2)⁹⁻¹⁴.

Dopo l'inalazione, una quota considerevole della dose erogata (circa il 40-90%) viene ingerita e diventa disponibile per l'assorbimento sistemico. L'entità della quota dipende dalle caratteristiche del sistema di erogazione, dall'assorbimento del farmaco da parte del tratto gastro-enterico e dalla sua metabolizzazione durante il primo passaggio attraverso il fegato con il sistema portale e, successivamente, raggiunta la circolazione sistemica, anche attraverso altri organi e apparati. Anche la dose del farmaco che raggiunge le vie aeree inferiori, e che non è eliminata dalla clearance muco-ciliare, viene rilasciata nelle vene polmonari e confluisce nella circolazione sistemica^{11,14}. Il farmaco viene poi eliminato principalmente dal fegato, attraverso la bile, e in minima parte dall'emuntorio renale^{11,14} (figura 2).

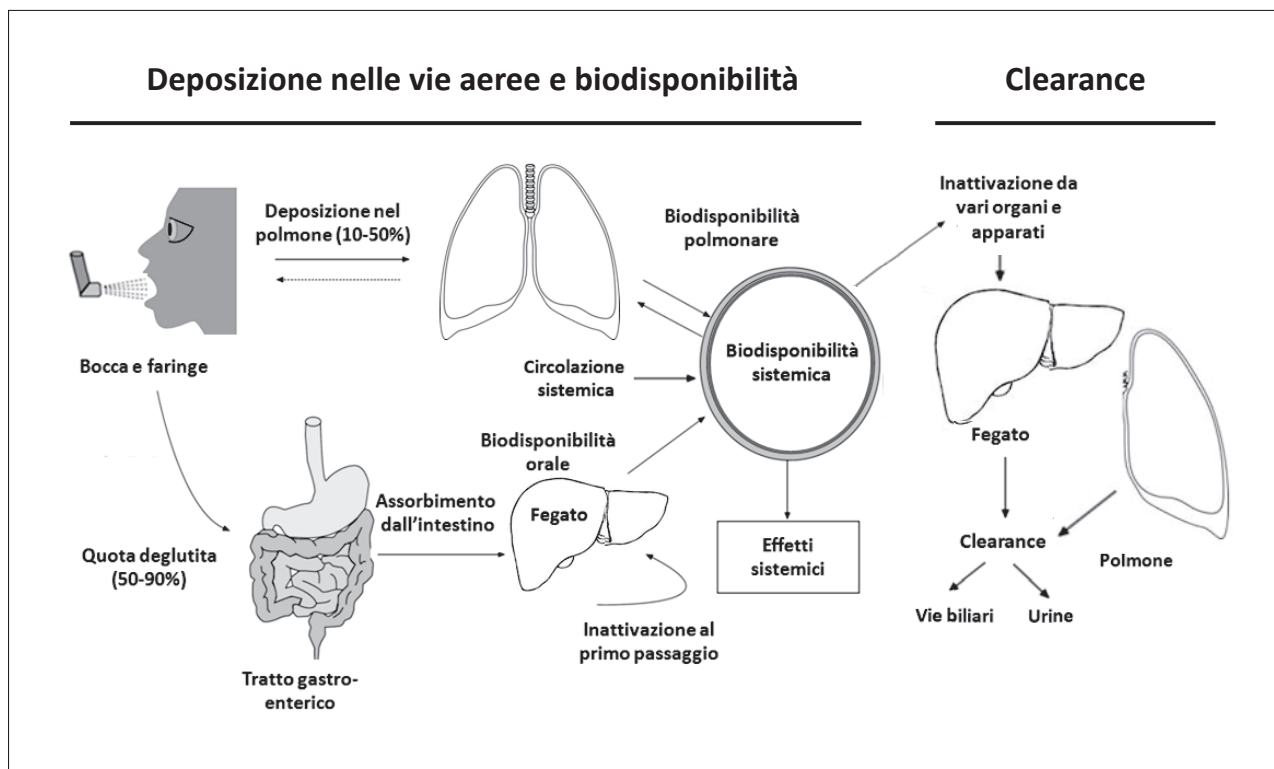


Figura 2. La deposizione nelle vie aeree, la biodisponibilità polmonare, orale e sistemica e la clearance degli ICS. Rappresentazione schematica del destino degli ICS nel corpo umano.

La biodisponibilità sistemica è pertanto determinata non solo dalle caratteristiche chimiche della molecola, ma anche dall'efficienza del sistema di erogazione, dal tipo di formulazione del farmaco (soluzione, sospensione, polvere), dalle proprietà fisiche delle particelle generate dall'erogatore e dall'abilità del paziente di utilizzarlo^{6,8,13-15}. È auspicabile che la biodisponibilità sistemica degli ICS sia bassa, poiché non contribuisce agli effetti benefici, ma è responsabile dei possibili effetti sistemici avversi.

IL LEGAME CON LE PROTEINE

Una volta raggiunta la circolazione sistemica, gli ICS si legano alle proteine plasmatiche⁹⁻¹². Questa proprietà si è dimostrata importante nel valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica di un farmaco, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza, poiché: a) il legame con le proteine trattiene gli ICS nel flusso sanguigno, ne impedisce la diffusione nei tessuti; b) solo le molecole libere sono farmacologicamente attive; c) il legame con le proteine non impedisce l'inattivazione del farmaco da parte del fegato. Tutti gli ICS in commercio sono caratterizzati da un elevato legame alle proteine plasmatiche (>70%).

IL VOLUME DI DISTRIBUZIONE

Il rapporto tra la concentrazione di farmaco nel plasma e nei tessuti è espresso dal volume di distribuzione^{9,14}. Quando si fa riferimento agli ICS, il volume di distribuzione è più importante per valutare la sicurezza della molecola piuttosto che l'efficacia. Infatti, la sua attività farmacologica dipende non solo dalla concentrazione presente nel tessuto, ma anche dalla quota legata al sito di azione e dall'affinità recettoriale.

L'EMIVITA

L'emivita è il tempo necessario per osservare una diminuzione del 50% della concentrazione plasmatica del farmaco o, più in generale, della quantità presente nel corpo^{7,9-12}. Nel caso degli ICS si possono valutare due tipi di emivita: quella "di eliminazione" e quella "di eliminazione dopo l'inalazione".

L'emivita di eliminazione: viene misurata dopo la somministrazione endovenosa del farmaco e dipende dalla clearance (la rapidità con la quale viene eliminato dall'organismo) e dal volume di distribuzione (dal rapporto tra la concentrazione del farmaco nel plasma e la sua quantità nei vari organi). A una lenta eliminazione, associata a un grande volume di distribuzione, corrisponderà un'emivita protratta^{9-12, 17,18}.

L'emivita di eliminazione dopo l'inalazione: è determinata anche dalle modalità di assorbimento e dal tempo di permanenza del farmaco a livello dell'organo bersaglio. Pertanto, per quanto riguarda gli ICS, più lentamente il farmaco verrà assorbito e più a

lungo verrà trattenuto nei polmoni, più protratta sarà l'emivita finale dopo l'inalazione. Un'emivita protratta può determinare l'accumulo del farmaco quando questo venga somministrato per lunghi periodi¹⁷⁻¹⁹.

LA CLEARANCE

L'indice terapeutico di un farmaco dipende anche dalla rapidità con la quale esso viene eliminato dall'organismo. La clearance plasmatica viene espressa come volume di sangue depurato per unità di tempo^{7,9-12}. Gli ICS sono metabolizzati principalmente dal fegato e la clearance plasmatica massima è di circa 90 l/min, un valore che corrisponde al flusso ematico epatico^{7,9,18,21}. Gli ICS che sono metabolizzati non solo dal fegato, ma anche da altri organi, possono avere una clearance superiore a 90 l/min^{7,9-12,16-19}.

I SISTEMI DI EROGAZIONE

Gli ICS vengono somministrati utilizzando i nebulizzatori, gli inalatori di polvere secca (DPI) e i pMDI^{16,18}. I dispositivi più utilizzati sono i pMDI, bombole pressurizzate di piccole dimensioni e di uso facile e veloce. Il farmaco è in soluzione o in sospensione in un propellente gassoso, addizionato a piccole quantità di tensioattivo, per impedire l'aggregazione delle particelle, e rilasciato sotto forma di aerosol. Come precedentemente detto, i vecchi pMDI utilizzavano come gas propellente i clorofluorocarboni (CFC), sostituiti ora dagli idrofluoroalcani (HFA) meno dannosi per l'ozono atmosferico¹⁸. Per facilitarne il corretto uso e incrementarne l'efficacia, sono state adottate delle piccole camere di espansione, i cosiddetti "distanziatori" (o *spacers*), che rendono più semplice per i pazienti sincronizzare l'inspirazione con l'attivazione del pMDI e consentono di inalare solo le particelle respirabili, riducendo così la biodisponibilità orale. Le dimensioni delle particelle rilasciate dai pMDI non sono uniformi, variando da <1 a >10 µm: solo quelle con un diametro aerodinamico compreso tra 0,43 e 4,7 µm rappresentano la frazione respirabile perché in grado di depositarsi a livello delle basse vie aeree (figura 3). Le particelle di diametro superiore a 5 µm impattano a livello dell'orofaringe, mentre quelle con diametro inferiore a 0,5 µm si comportano come un gas inerte e vengono espirate.

Il beclometasone dipropionato

L'efficacia di un farmaco dipende dalla farmacodinamica (il rapporto concentrazione-effetto clinico), e dalla farmacocinetica (il rapporto concentrazione-tempo nel sito d'azione)^{16,23-27}. Poiché lo stesso recettore media tutti gli effetti del farmaco, la risposta qualitativa all'attivazione del recettore è uguale per tutti gli ICS. Pertanto la farmacodinamica degli ICS dipende unicamente dalla loro affinità recettoriale^{16,24-27}.

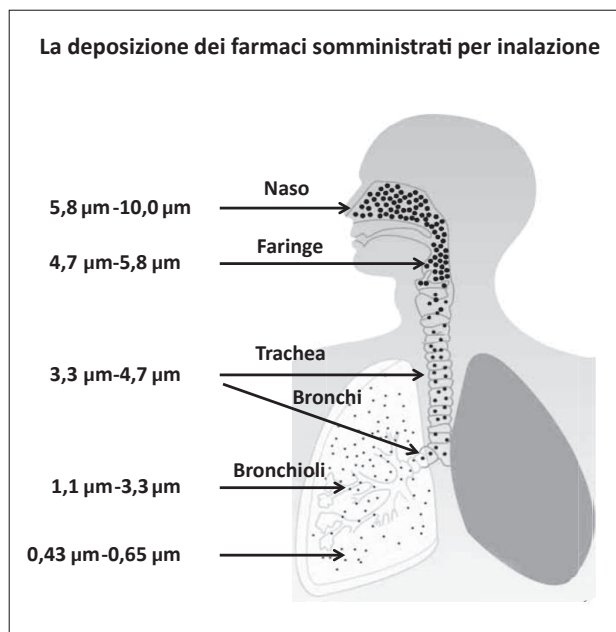


Figura 3. La dimensione delle particelle di un farmaco somministrato per inalazione e la deposizione nel tratto respiratorio.

Le principali differenze tra vari ICS sono invece legate alle loro caratteristiche farmacocinetiche: la coniugazione con i lipidi, il tempo di permanenza polmonare, la biodisponibilità, il legame con le proteine, la clearance, il volume di distribuzione, l'emivita e se il corticosteroide per via inalatoria è biologicamente attivo o è il profarmaco di un composto biologicamente attivo²⁸⁻³¹.

L'AFFINITÀ RECETTORIALE

Il beclometasone dipropionato (BDP) è un cortisonico topico, ottenuto dall'esterificazione del beclometasone

con l'acido propionico, allo scopo di incrementarne la lipofilia della molecola. È un profarmaco caratterizzato da una bassa affinità recettoriale relativa (ARR=53)^{11,22-24}.

LA LIPOFILIA E IL TEMPO DI PERMANENZA POLMONARE

Il beclometasone 17-monopropionato (17-BMP) possiede un elevato grado di lipofilia, uguale a $\log P=4,59$, e un tempo di permanenza polmonare di 9-15 ore^{17,25-31}. Ciò permette di mantenere continuamente nel polmone concentrazioni di farmaco superiori a quelli nella circolazione sistemica.

LA BIODISPONIBILITÀ

L'effetto sistemico di BDP avviene principalmente attraverso la quota depositata nei polmoni poiché l'effetto farmacologico della quota ingerita è sensibilmente minore, a causa della ridotta conversione di BDP nel suo metabolita attivo 17-BMP per la scarsa attività esterasica degli epatociti²²⁻²⁵. La biodisponibilità assoluta dopo l'inalazione è di circa il 27% della dose nominale (tabella 1)³⁴. Il BDP viene assorbito rapidamente con il valore massimo della concentrazione plasmatica (t_{max}) a 20 min', mentre il 17-BMP compare più lentamente con una t_{max} di circa 1 ora^{22-25,34}.

IL METABOLISMO

Quando viene inalato, il 97% del BDP è rapidamente trasformato in 17-BMP nelle cellule presenti nei tessuti broncopulmonari, ma anche in altri organi, come il fegato (figura 4). La reazione è mediata da idrolisi da parte dell'esterasi, con scissione dell'estere in posizione C-21. Il 17-BMP è un glucocorticoide molto potente, dotato di un'elevata affinità recettoriale rela-

Tabella 1. Principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici degli ICS³⁴.

	BDP	17-BMP	BUD	FLU	FP	TAA	MOF
Affinità recettoriale relativa a desametasone	140	1.440	850	165	1.540	270	1.560
Biodisponibilità sistemica dopo inalazione (%)	25	27	26	39	26	~24	11
Clearance (l/h)	150	120	~85	~62	~67	37	-
Emivita di eliminazione (h)	~0,3	~1,2	~3,3	1,6	~10,0	2,0	4,5
Emivita di eliminazione dopo inalazione (h)	0,1	~4,0	~2,7	~1,5	~13,0	3,6	-

Legenda: BDP=beclometasone dipropionato; 17-BMP=beclometasone 17-monopropionato; BUD=budesonide; FLU= flunisolide; FP= fluticasone propionato; TAA=triamcinolone acetoneide; MOF=mometasone furoato

Il destino del beclometasone dipropionato somministrato per inalazione

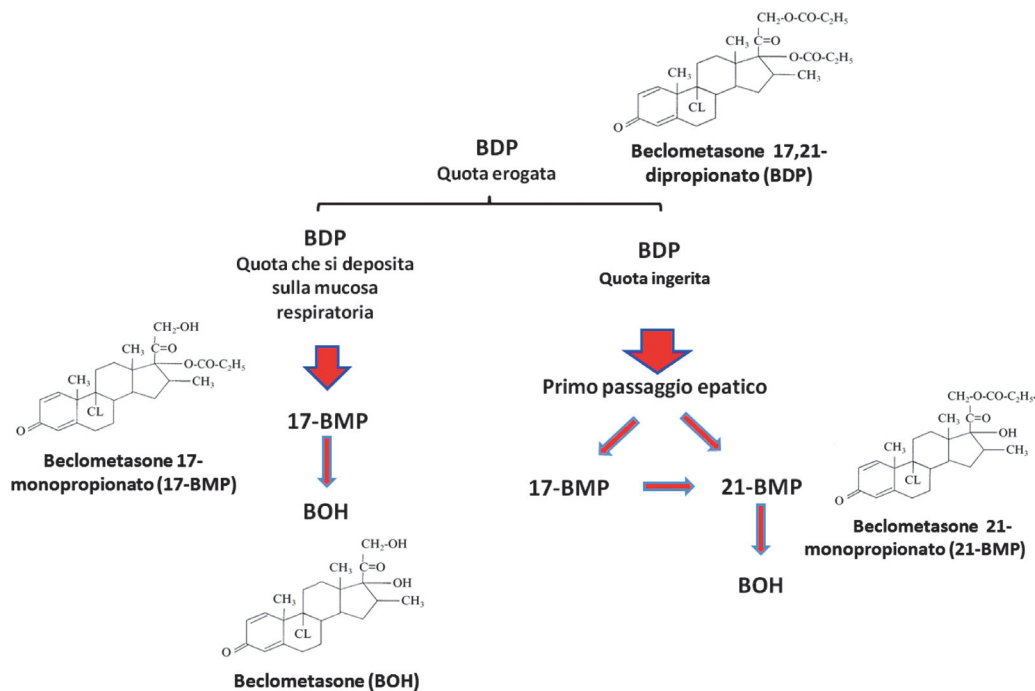


Figura 4. Il destino del beclometasone dipropionato (BDP) somministrato per inalazione. Quando viene inalato, il 97% del BDP è rapidamente trasformato in beclometasone 17-monopropionato (17-BMP) nelle cellule presenti nei tessuti broncopulmonari. La stabilità del 17-BMP nel polmone umano è elevata: nelle due ore successive all'inalazione solo circa il 10% del 17-BMP è idrolizzato a beclometasone (BOH), molecola con una bassa affinità recettoriale relativa (ARR=76), mentre nelle ore successive la conversione del 17-BMP in BOH interessa più del 90% della dose inalata. La quota di BDP ingerita viene esterificata a 17-BMP dal fegato, organo che è deputato anche a convertire il 17-BMP presente nella circolazione sistemica in metaboliti meno attivi, il 21-BMP (ARR=0,9) e il BOH, che vengono poi eliminati con la bile.

tiva (ARR=1.440), 27 volte superiore a quella del BDP. Quindi, un'importante quota del 17-BMP inalato si legherà avidamente ai recettori dei corticosteroidi delle cellule dell'apparato respiratorio e solo una frazione minima sarà immediatamente rilasciata e successivamente assorbita nella circolazione sistemica^{12,23-25}. La stabilità del 17-BMP nel polmone umano è elevata: nelle due ore successive all'inalazione solo circa il 10% del 17-BMP è idrolizzato a beclometasone (BOH), molecola con una bassa affinità recettoriale relativa (ARR=76), mentre nelle ore successive la conversione del 17-BMP in BOH interessa più del 90% della dose inalata² (figura 5). Anche la quota ingerita di BDP viene esterificata a 17-BMP dal fegato, organo che è deputato anche a convertire il 17-BMP presente nella circolazione sistemica in metaboliti meno attivi, 21-BMP (ARR=0,9) e BOH, che vengono poi eliminati con la bile. Come per gli altri ICS, solo il 10% del BDP viene escreto con le urine^{11,14}. Utilizzando linee cellulari alveolari umane (A549) e, come confronto, linee cellulari epatiche umane (DPX2), è stato possibile evidenziare come l'esterificazione da BDP a 17-BMP sia molto più efficiente a livello polmonare che a livello epatico (figure 5 e 6)²⁰. È intuitivo come la maggio-

re attività esterasica attivante a livello dell'apparato respiratorio, rispetto a quella epatica, contribuisca a ridurre il rischio di effetti collaterali sistemici.

L'AFFINITÀ PER LE PROTEINE PLASMATICHE

Per ridurre i possibili effetti sistemici avversi, un ICS dovrebbe possedere un'elevata affinità per le proteine plasmatiche. Una percentuale variabile tra l'87 e il 96% del 17-BMP presente nel plasma è legato alle proteine^{5,11,16-18,26-34}.

LA CLEARANCE

Per i farmaci con metabolismo epatico come gli ICS, la clearance è limitata a circa 90 l/h, la portata del flusso ematico attraverso il fegato^{9,15,26-30}. La constatazione che la clearance del 17-BMP risulti essere più elevata (120 l/h) indica che il farmaco subisce anche un metabolismo extra-epatico prima di essere escreto sotto forma di metaboliti inattivi con le feci, per via biliare, e con le urine^{10,22-29}.

Metabolizzazione a 17-BMP della quota di BDP inalata e ingerita

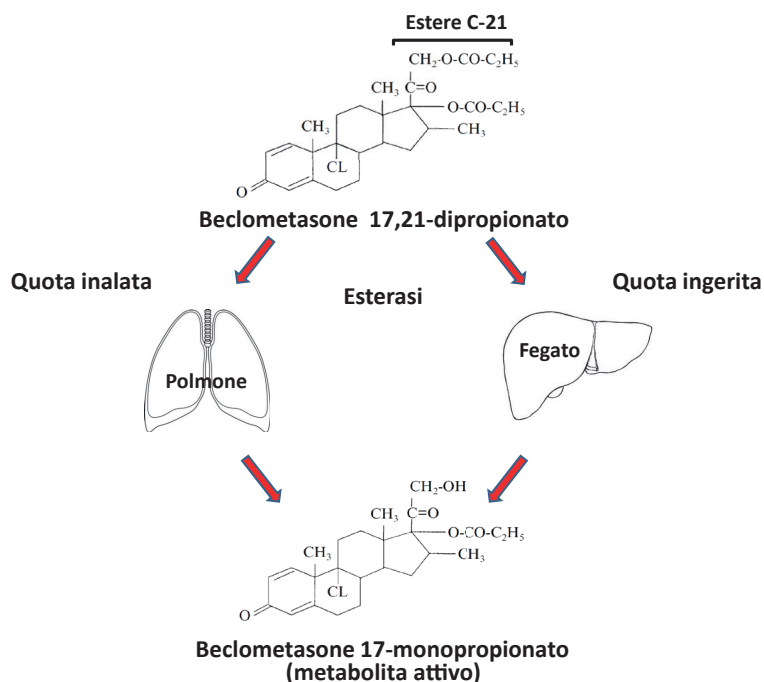
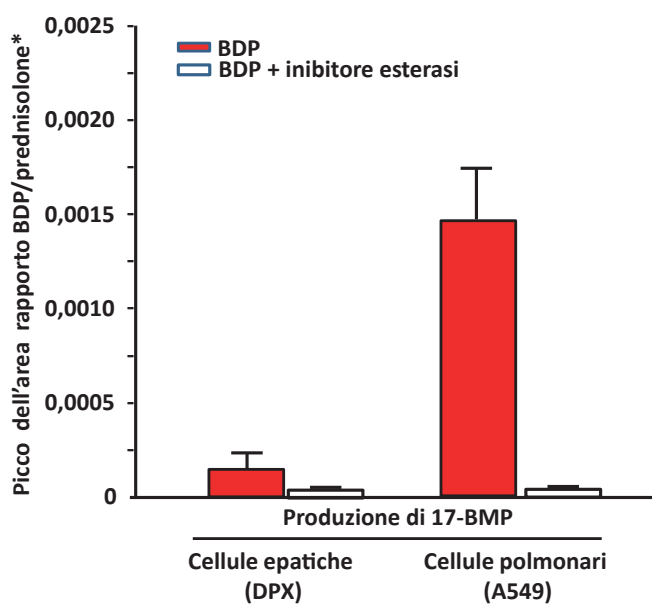


Figura 5. La metabolizzazione del BDP a 17-BMP avviene a opera delle cellule dell'apparato respiratorio, ma anche di altri organi, come il fegato.

Metabolizzazione di BDP a 17-BMP da parte di cellule epatiche e polmonari



*Prednisolone funge da controllo interno

Figura 6. Esperimenti *in vitro* hanno evidenziato come la metabolizzazione del BDP a 17-BMP sia molto più efficiente nelle cellule alveolari (A549) rispetto a quelle epatiche (DPX2).

IL VOLUME DI DISTRIBUZIONE

A causa della clearance estremamente elevata, il volume di distribuzione del 17-BMP risulta essere alto, essendo pari a 424 L. Questo dato conferma che il farmaco è principalmente presente nei tessuti (soprattutto nel polmone) e poco nella circolazione sistemica^{9,14,15,19-22}.

L'EMIVITA

La clearance e il volume di distribuzione influenzano in modo opposto l'emivita del farmaco: questa è breve se è elevata la clearance, mentre è elevata se il volume di distribuzione è di grandi dimensioni. Per via dell'elevata clearance, se il farmaco viene somministrato in vena, l'emivita plasmatica del 17-BMP è breve (1,20 ore), ma questa aumenta a circa 4,0 ore se il farmaco viene somministrato per inalazione (tabella 1)^{15,16,19-22}.

La tecnologia Modulite®

Quando il BDP viene somministrato con un pMDI che utilizza come propellente gli HFA e la tecnologia Modulite®, la quota di farmaco che raggiunge le vie aeree risulta essere pari al 51%, mentre questa era pari al 4-7% con i pMDI che utilizzavano i CFC (figura 7)²¹⁻²³. Ciò è in parte dovuto al fatto che in questa nuova formulazione il BDP si trova in soluzione invece che in sospensione, come era nel CFC-BDP. Inoltre, con il BDP-CFC le particelle erogate avevano un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) di 4,8 µm nettamente superiore al MMAD di ~2,6 µm erogato dal BDP-HFA²¹⁻²⁴.

La tecnologia Modulite® consente infine di erogare il farmaco con una pressione ridotta rispetto ai pMDI -CFC: ciò comporta un prolungamento della "nube" vaporizzata che concede al paziente più tempo per coordinare l'attivazione dell'erogazione con l'atto inspiratorio^{21,22}. Il risultato è quindi una maggiore penetrazione e una più omogenea distribuzione del farmaco nelle vie aeree e una conseguente migliore attività clinica e con la possibilità di ridurre la dose necessaria per il controllo dei sintomi²¹⁻²⁴.

L'efficacia clinica del BDP HFA

Il BDP è una molecola studiata da molto tempo: infatti, le prime specifiche evidenze di efficacia nell'ambito del trattamento dell'asma bronchiale sono del 1972²⁻⁵. Da allora, si sono succeduti numerosissimi studi clinici che ne hanno avvalorato l'efficacia clinica, che successivamente è stata ulteriormente incrementata grazie alla tecnologia Modulite®. Infatti, una Cochrane review del 2005 sull'uso del farmaco nell'asma cronico concludeva che il BDP, a tutte le dosi testate sia come CFC sia come HFA, era in grado di migliorare il flusso d'aria nelle vie aeree, di ridurre i sintomi e la necessità di ricorrere ai broncodilatatori al bisogno. Il farmaco era ben tollerato e i risultati clinici favorevoli erano stati egualmente rilevati in studi effettuati su pazienti adulti e pediatrici³⁵.

La validità della molecola è poi stata confermata da una più recente review che indica il BDP come primo farmaco di scelta nel trattamento dell'asma persistente³⁶. Una serie di studi clinici ha infatti dimostrato la validità della riformulazione del BDP, utilizzando come propellente HFA, che si traduce in una più elevata efficienza terapeutica sul controllo dei sintomi asmatici, ma anche sull'infiammazione delle vie aeree che a essi si accompagna, e sulla tosse persistente post-infettiva.

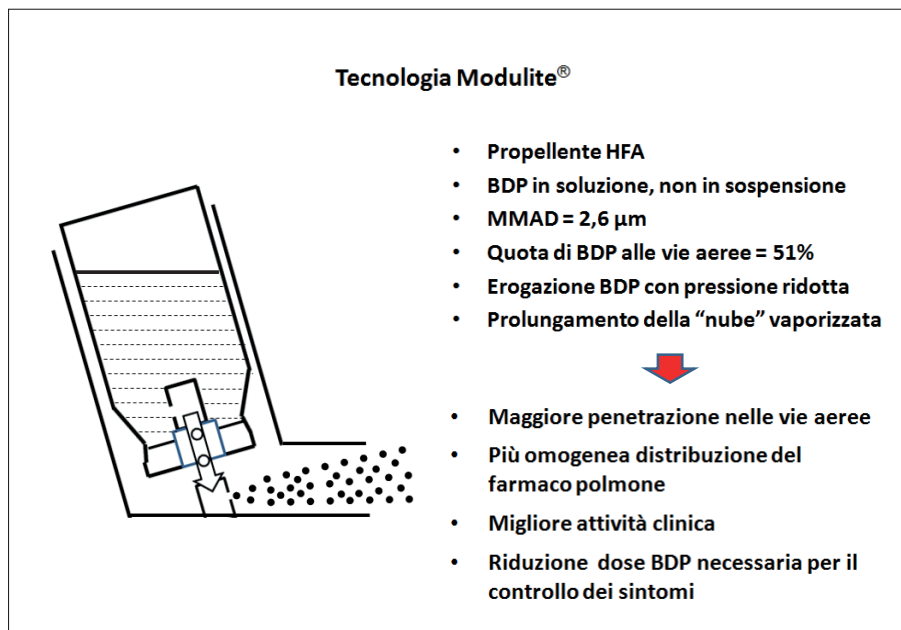


Figura 7. Le caratteristiche del BDP erogato con la tecnologia Modulite®.

IL CONTROLLO DEI SINTOMI

In uno studio effettuato su 347 pazienti asmatici adulti, il gruppo del Dallas Allergy and Asthma Center ha dimostrato che il trattamento di 12 settimane con HFA-BDP, alla dose di 400 µg/die, era efficace nel controllare i sintomi e nel migliorare il picco di flusso espiratorio al mattino (AM PEF) tanto quanto il trattamento con un dosaggio doppio di CFC-BDP, alla dose di 800 µg/die, senza comparsa di eventi avversi³⁷. Il controllo dei sintomi può essere ottenuto anche con dosaggi più bassi, come pubblicato in pazienti pediatrici dal gruppo della Peoria School of Medicine, dell'Università dell'Illinois³⁸. Con la somministrazione di BDP-HFA, alle dosi di 80 o 160 µg/die per 12 settimane, bambini di 5-12 anni sintomatici con asma moderato mostravano un miglioramento significativo del FEV₁ e del PEF, che si associava a un incremento del numero di giorni senza sintomi e a una riduzione della necessità di utilizzare i β₂-stimolanti all'occorrenza³⁸. Inoltre, i due trattamenti non modificavano i valori di cortisolo plasmatico al mattino³⁸. I dati di un precedente studio pediatrico sulla monosomministrazione giornaliera di BDP con nebulizzatore³⁹ sono stati confermati dal gruppo del St. George Medical Center di Leipzig. Questi ricercatori hanno dimostrato come, in pazienti adulti con asma lieve o moderato, un'unica somministrazione serale di BDP-HFA, alla dose 200 µg, possa essere efficace tanto quanto la somministrazione di BDP-HFA, alla dose di 100 µg, somministrata due volte al giorno²⁵. I due trattamenti miglioravano in modo sovrapponibile il FEV₁ e alcuni end-point secondari, come il numero di giorni senza sintomi, l'Asthma Symptom Score, i risvegli notturni e la necessità di utilizzare β₂-stimolanti all'occorrenza²⁵. Infine, in uno studio effettuato su pazienti asmatici con un'età compresa tra i 15 e i 65 anni, il BDP alla dose di 200 µg, due volte al giorno, si è dimostrato più efficace dell'associazione montelukast + loratadina nel migliorare il FEV₁ e lo AM PEF⁴⁰.

L'ATTIVITÀ ANTI-INFIAMMATORIA

L'efficacia clinica è comprovata dalla dimostrazione dell'importante attività anti-infiammatoria del farmaco. Un primo lavoro effettuato alla McGill University di Montreal, su pazienti adulti con asma lieve intermittente, ha dimostrato che BDP-HFA 200 µg, somministrato 2 volte al dì, era più efficace di budesonide-turbohaler 400 µg, somministrata 2 volte al dì, nel ridurre non solo la percentuale di eosinofili ma anche quella delle cellule interleuchina (IL)-4 e IL-5 positive nell'espettorato indotto⁴¹. Anche due successivi studi del gruppo dell'ospedale Tohno-Kousei di Mizunami, in Giappone, eseguiti su adulti con asma moderato, precedentemente trattati con ICS somministrati con DPI, hanno evidenziato come BDP-HFA, a dosi equivalenti, fosse in grado di diminuire non solo l'eosinofilia, ma anche le concentrazioni di eotassina e di proteina cationica degli eosinofili (ECP) nell'espettorato indotto⁴² e l'eosinofilia ematica⁴³.

IL CONTROLLO DELLA TOSSE

BDP-HFA sembra poter essere attivo, oltre che nell'asma, anche in altre condizioni patologiche delle vie aeree. Infatti, è interessante la pubblicazione del gruppo dell'ospedale Robert-Koch di Leipzig, in Germania, che ha dimostrato come il trattamento con HFA-BDP 400 µg, somministrato 2 volte al dì, per 7 giorni, e successivamente con HFA-BDP 200 µg, somministrato 2 volte al dì, possa essere in grado di ridurre la frequenza dei colpi di tosse in pazienti adulti con tosse persistente post-infettiva⁴⁴.

La safety

È importante avere un farmaco con un buon profilo di safety per curare una malattia come l'asma che coinvolge moltissime persone (circa 300 milioni di individui nel mondo) di tutte le età, e che spesso richiede trattamenti di lunga durata⁶. Un recente documento del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ha stabilito che BDP presenta un profilo di rischio minore rispetto a quello di tutti gli altri ICS⁴⁵. Essendo un pro-farmaco, BDP presenta una migliore tollerabilità locale, rispetto ad altri ICS, e determina minori crisi surrenaliche, che rappresentano un effetto indesiderato rarissimo, ma il più temibile perché può essere anche fatale⁴⁶⁻⁴⁸. Infine, il catabolismo del BDP è meno dipendente dal citocromo P4503A (CYP3A), rispetto ad altri ICS come il betametasone, la budesonide, il fluticasone propionato, il fluticasone furoato, la flunisolide, il mometasone e il triamcinolone. Pertanto, come riconosciuto dall'European Medicines Agency nell'ottobre 2016, è meno probabile, rispetto ad altri cortisonici, che si verifichino effetti collaterali sistemici da sovradosaggio in caso di co-somministrazione di BDP con inibitori del CYP3A⁴⁵.

Conclusioni

Non vi è pertanto dubbio che il miglioramento delle caratteristiche fisiche di BDP-HFA spray con la tecnologia Modulite® permetta di erogare il farmaco in modo più efficiente nelle grandi, medie e piccole vie aeree. Questo consente di migliorare i profili di efficacia e di sicurezza del farmaco. Inoltre, il HFA-BDP non mostra una tendenza a persistere a lungo nel sangue e/o nei tessuti quando somministrato a intervalli di 12 ore. I test standard per valutare gli effetti sull'asse ipotalamo-ipofisario indicano che HFA-BDP spray ha un profilo di safety favorevole^{22,49}.

Conflitti di interesse: Carlo Capristo è stato relatore per la Chiesi Farmaceutici; Giovanni Rossi è stato consulente e relatore per la stessa azienda.

Bibliografia

- Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 326-31.
- Brown HM, Storey G, George WH. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1: 585-90.
- Lal S, Harris DM, Bhalla KK, Singhal SN, Butler AG. Comparison of beclomethasone dipropionate aerosol and prednisolone in reversible airways obstruction. *Br Med J* 1972; 3: 314-7.
- Cameron SJ, Cooper EJ, Crompton GK, Hoare MV, Grant IW. Substitution of beclomethasone aerosol for oral prednisolone in the treatment of chronic asthma. *Br Med J* 1973; 4: 205-7.
- Hodson ME, Batten JC, Clarke SW, Gregg I. Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma. Transfer of steroid-dependent asthmatic patients from oral prednisone to beclomethasone dipropionate aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 403-8.
- Spangler DL. The role of inhaled corticosteroids in asthma treatment: a health economic perspective. *Am J Manag Care* 2012; 18: S35-9.
- Rossi GA, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 23-35.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Disponibile su: <http://ginasthma.org/gina-reports/> (ultimo accesso 18/09/2017).
- Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 1-12.
- Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (Suppl.): S440-6.
- Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356-63.
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf* 2000; 23: 11-33.
- Oakley RH, Cidlowski JA. The glucocorticoid receptor: expression, function, and regulation of glucocorticoid responsiveness. In: Goulding NJ, Flower RJ (eds). *Glucocorticoids*. Basel, Switzerland: Birkhaeuser Verlag, 2001.
- Wuerthwein G, Rehder S, Rohdewald P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids. *PZ Wiss* 1992; 137: 161-7.
- Hochhaus G, Sahasranaman S, Derendorf H, Moellmann H. Intranasal glucocorticoid delivery: competition between local and systemic effects. *J Drug Deliv Sci Technol* 2002; 12: 23-31.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (3 Suppl): S1-S40.
- Nave R, Gunawardena KA, Zeth K, Bethke TD. Pharmacokinetic disposition of inhaled ciclesonide and its metabolite desisobutyrylciclesonide in healthy subjects and patients with asthma are similar. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 1-7.
- Newman SP, Chan HK. In vitro/in vivo comparisons in pulmonary drug delivery. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 77-84.
- Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 400-9.
- Roberts JK, Moore CD, Ward RM, Yost GS, Reilly CA. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3 A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 308-16.
- Woodcock A, Acerbi D, Poli G. Modulite technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. *Respir Med* 2002; 96 Suppl D: S9-15.
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared to CFC-beclomethasone. *Eur J Respir Dis* 1998; 12: 1346-53.
- Clenil® Modulite® 100 micrograms per actuation pressurised inhalation solution (beclomethasone Dipropionate) PL.08829/0134. www.mhra.gov.uk/home/groups/par/con014209
- Seale JP, Harrison LI. Effect of changing the fine particle mass of inhaled beclomethasone dipropionate on intrapulmonary deposition and pharmacokinetics. *Respir Med* 1998; 92 Suppl A: 9-15.
- Gillissen A, Richter A, Oster H, Crieé CP. Efficacy and safety of once or twice daily inhalation of extrafine HFA beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate asthma. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5(Pt 1): 233-41.
- Cerasoli F Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest* 2006; 130 (1 Suppl): 54S-64S.
- Nave R, Fisher R, McCracken N. Respir Res. In vitro metabolism of beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, and fluticasone propionate in human lung precision-cut tissue slices. *Respir Res* 2007; 8: 65.
- Harrison LI, Kurup S, Chen LZ, Ekholm, BP, Wighton TG, Shapiro GG. Pharmacokinetic comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol from two inhaler devices in children with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 191-5.
- Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215-22.
- Ponec M, Kempenaar J, Shroot B, Caron JC. Glucocorticoids: binding affinity and lipophilicity. *J Pharm Sci* 1986; 75: 973-5.
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 372-80.
- Wolthers OD. Extra-fine particle inhaled corticosteroids, pharmacokinetics and systemic activity in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 13-21.
- Nolting A, Sista S, Abramowitz W. Single-dose study to compare the pharmacokinetics of HFA flunisolide and CFC flunisolide. *J Pharm Sci* 2002; 91: 424-32.
- Bodor N, Buchwald P. Corticosteroid design for the treatment of asthma: structural insights and the therapeutic potential of soft corticosteroids. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3241-60.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan 25; (1): CD002738.
- Asthma. A summary of first-choice treatments. *Prescrire Int* 2016; 25: 73-6.
- Hampel F, Lisberg E, Guérin JC. Effectiveness of low doses (50 and 100 microg b.i.d) of beclomethasone dipropionate delivered as a CFC-free extrafine aerosol in adults with mild to moderate asthma. Study Group. *J Asthma* 2000; 37: 389-98.

38. Nayak A, Lanier R, Weinstein S, Stampone P, Welch M. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol in childhood asthma: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2002; 122: 1956-65.
39. La Grutta S, Nicolini G, Capristo C, Bellodi SC, Rossi GA. Once daily nebulized beclomethasone is effective in maintaining pulmonary function and improving symptoms in asthmatic children. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 30-8.
40. Lu S, Liu N, Dass SB, Reiss TF. A randomized study comparing the effect of loratadine added to montelukast with montelukast, loratadine, and beclomethasone monotherapies in patients with chronic asthma. *J Asthma* 2009; 46: 465-9.
41. Hauber H, Taha R, Bergeron C, Migounov V, Hamid Q, Olivenstein R. Effects of hydrofluoroalkane and dry powder-formulated corticosteroids on sputum inflammatory markers in asthmatic patients. *Can Respir J* 2006; 13: 73-8.
42. Ohbayashi H. One-year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. *Respiration* 2007; 74: 146-53.
43. Ohbayashi H, Adachi M. Hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate effectively improves airway eosinophilic inflammation including the distal airways of patients with mild to moderate persistent asthma as compared with fluticasone propionate in a randomized open double-cross study. *Allergol Int* 2008; 57: 231-9.
44. Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5: 223-32.
45. PRAC 2016. http://www.ema.europa.eu/dos/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/11/VC500215707.
46. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61.
47. Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006; 61: 405-8.
48. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008; 31: 769-41.
49. Lipworth BJ. The comparative safety/efficacy ratio of HFA-BDP. *Respir Med* 2000; 94 Suppl D: S21-6.